

مدخل إلى

الكيمياء الحيوية للخلية وعلم وظائفها

(بيوكيمياء الخلية وفسولوجيتها)

*BIOCHEMISTRY AND
PHYSIOLOGY OF THE CELL*

منشورات مجمع اللغة العربية الأردني
ضمن مشروع تعريب التعليم العلمي الجامعي

الطبعة الأولى

عمان - الأردن

١٤٠٦هـ - ١٩٨٦م

حقوق الطبع والترجمة محفوظة لمجمع اللغة العربية الاردني
ويمنع تصوير الكتاب أو إعادة طبعه دون إذن من المجمع

مدخل إلى

الكيمياء الحيوية للخلية وعلم وظائفها

ترجمة
الطبعة الثانية

تأليف
ن. أ. ادواردز ك. أ. هسال

ترجمة وإخراج
الدكتور الياس بيضون

راجعه علمياً: الدكتور عدنان علاوي

منشورات مجمع اللغة العربية الاردني

١٤٠٦هـ - ١٩٨٦م

Biochemistry and physiology of the cell

An introductory text

Second edition

N. A. Edwards

Principal Lecturer, Department of Biology, Oxford Polytechnic

K. A. Hassall

*Senior Lecturer, Department of Physiology and Biochemistry,
University of Reading*

McGRAW-HILL Book Company (UK) Limited

London • New York • St Louis • San Francisco • Auckland
Bogotá • Guatemala • Hamburg • Johannesburg • Madrid • Mexico
Montreal • New Delhi • Panama • Paris • São Paulo
Singapore • Sydney • San Juan • Toronto

مقدمة المترجم

لقد جاءت ترجمة هذا الكتاب لمؤلفيه ادواردز وهسال تلبية للحاجة العلمية الماسة التي تفرض على طلبة جامعاتنا ضرورة الاطلاع والالمام بالنقائس العلمية لمثل هذه الكتب، كما جاءت مصاحبة للدعوة بجعل اللغة العربية لغة التدريس في جامعاتنا الاردنية والعربية على حد سواء.

ولقد آثرت ان ترد ترجمتي لهذا المؤلف على نحو سهل يبين اهمية محتوياته ، سيما وانها تعالج الخلية، باعتبارها وحدة التركيب والوظيفة في الكائنات الحية. ولا يخفى على جميع المهتمين بالعلوم الحياتية ان فهم الخلية ووظائفها امر اساسي يرتكز عليه فهم العديد من العمليات الفسيولوجية والحياتية التي تتم في الكائنات الحية على اختلاف انواعها.

واني اذ اضع هذا الجهد المتواضع بين يدي القارئ لاستمичه عذرا ان وجد بعض الاخطاء سقطت سهوا او وردت على نحو غير مقصود راجيا ابداء اية ملاحظات او اقتراحات تخدم اغراض ترجمة هذا الكتاب، مبديا جل تقديري لجهود اعضاء مجمع اللغة العربية الاردني الذي اسهم وما زال يسهم بدعم المكتبة العربية بالكتب العلمية التي تخدم اغراض التعليم.

الياس بيضون

مقدمة الطبعة الثانية

صدرت الطبعة الاولى تحت عنوان «بيوكيمياء الخلية وفسولوجيتها» عام ١٩٧١ ككتاب دراسي تمهيدي في الكيمياء الحيوية لطلبة الكليات والجامعات والمعاهد، وكتاب دراسي اساسي لطلبة المواضيع البيولوجية الاخرى كالزراعة وعلم الاغذية والنبات والحيوان والاحياء الدقيقة والصيدلة والعلوم الطبية.

والطبعة الثانية - شأنها شأن الطبعة الاولى - يقصد بها ان تكون مقدمة للطلبة المتخصصين في الكيمياء الحيوية، وكتابا اساسيا لطلبة المواد البيولوجية الاخرى الذين اخذوا يكتشفون بصورة متزايدة ان قدرا من الالمام ببيوكيمياء الخلية وفسولوجيتها امر ضروري لفهمهم موضوعهم الرئيسي. وقد اتضح ان الكتاب قيم للطلبة الذين يدرسون الشهادة الوطنية العليا (Higher National Certificate; HNC) في البيولوجيا التطبيقية والكيمياء الحيوية، كما تلبي الطبعة الجديدة احتياجات مساقات المجلس التقني التربوي (Technical Educational Council; TEC) الجديدة.

وكثيرا ما يعني التطور السريع لموضوع ما ان الاجزاء المنفصلة من احجية تتلاءم معا في النهاية لتكون صورة اكثر وضوحا واسرع تذكرا من تصميم القطع المتناثرة. وقد حصل هذا بالفعل في عديد من مجالات التقدم البيوكيميائي خلال العقد الاخير. ان طبعتنا الثانية اكثر تقدما من الناحية السطحية من الطبعة الاولى. غير انها في اعتقادنا اقرب الى السهولة منها الى الصعوبة من حيث القراءة والفهم.

وقد حاولنا مخلصين الابقاء على اسلوب الطبعة الاولى واهدافها، مع تحديث العديد من المواضيع بما في ذلك تنظيم الايض (metabolism) وادوار عديد النيوكليوتيدات (polynucleotides) . وفي تأليف هذا الكتاب ابدينا اهتماما دقيقا بكثير من التعليقات والاقتراحات النافعة من الطلبة والمعلمين في المملكة المتحدة وخارجها .

وكما سبق ان اشرنا في مقدمة الطبعة الاولى، فانه قد يكون من التبجح الافتراض اننا نجحنا في كل مجال اخفق فيه الآخرون، بيد ان ثمة عاملا واحدا يدعم موقفنا بقوة. فقد قمنا بتدريس الكيمياء الحيوية التمهيدي لطلبة يدرسون مختلف المواد، ويلّمون من المعرفة بمساقات متقدمة المستوى في الكيمياء والبيولوجيا. اننا نعرف ما يُتوقع من الطالب العادي ان يلمّ به وان يجهله عندما يتلقف باهتمام كتابه الدراسي الاول في بيوكيمياء الخلية. ونذكر من خبرتنا شعور الطالب بخيبة الامل عندما يجد احيانا أن الصفحات المائة الاولى اقرب الى الكيمياء الكلاسيكية او التقليدية منها الى الموضوع الذي كان يتوقعه بحماس، كما ندرك شعوره بالاحباط عندما يكتشف الحالات الكثيرة التي ترد فيها التفاعلات الاساسية في الكيمياء الحيوية متتابعة بسرعة فيما بعد دون اية محاولة جادة لتفسير سبب حدوثها، وان الفكرة الرئيسية كثيرا ما تكاد تكون مطموسة المعالم في سبيل الدقة العلمية المحفوظة بالتعديلات والتحديدات المتعددة.

حاولنا التغلب على هذه الصعوبات بمختلف الطرق. فأولينا العناية لتفسير التفاعلات التي تربك طلبة البيولوجيا. وقد تمّ هذا في حالات كثيرة باستعمال القياس التمثيلي او المقارنة بتفاعلات متشابهة تدخل في مركبات ابسط. وثمة توكيد خاص على الاساس المنطقي الذي تقوم عليه التفاعلات المتعاقبة وعمليات الطاقة حتى على حساب قدر من المنطق الهادف من وقت لآخر (تضمن التفاعل التالي عملية ازالة

مجموعة الفوسفات المرتبطة بمجموعة الهيدروكسيل لانه يجب ازالة مجموعة الهيدروكسيل الحرة في التفاعل الذي سيلي). وبناء على ادراكنا ان كتابنا سيستعمله طلبة من خلفيات متنوعة، فقد زدناه بملحق يحتوي على قائمة بالكتب لمن اراد المزيد من القراءة.

ويكاد يكون في وسع أي انسان أن يؤلف كتابا مدرسيا حول موضوع بحثه، الا ان مؤلف الكتاب الابتدائي يسير في طريق غير مأمون. فعليه ان لا يعطي انطباعا يقوم على ان كل شيء قد اصبح موضوع اجماع، او ان يخلط بين الخشب والشجر. وقد حاولنا عرض مادتنا باسلوب ممتع يقوم على مبادئ تربوية سليمة ولكن مع ادنى حد من التوضيح بالدقة العلمية. ولا بد من تحذير القارئ انه حتى اكثر المقولات العلمية قداسة لا تعدو كونها من المبادئ ذات الصبغة المؤقتة في عصرنا هذا، وانها عرضة للتعديل في ضوء اكتشاف مزيد من المعرفة. وينطبق هذا القول على علم فتي ناشىء مثل الكيمياء الحيوية اكثر من انطباقه على أي علم آخر.

وحاولنا قبل كل شيء ان ننقل لقرائنا قدرا من الجاذبية الكامنة في هذا الموضوع وشيئا من حماسنا له. وابتعدنا احيانا عن الاساليب المقبولة في العرض وذلك في محاولة لترتيب الاولويات منطقيا حتى ولو كانت هذه الاولويات غير مألوفة مؤقتا. فمصير الاسيتيل مرافق انزيم أ (acetyl coenzyme A) اكثر اهمية بكثير في تزويد الخلية بالطاقة من العمليات شبه العرضية لكل من التحليل الجلايكولي (glycolysis) واكسدة بيتا (β-oxidation) التي تحول الكربوهيدرات والدهون على التوالي الى هذا المصدر الهام للطاقة. وهذه الطريقة تعرض فورا تقسيم الخلية كمفهوم اساسي في تناولنا للموضوع، كما توفر للبيولوجي والكيميائي ذلك الرضا النفسي السار بوجود اساس مألوف يتجلى عندما يفتح القارئ كتابا لأول مرة في موضوع جديد عليه.

وقد يفضل القارئ قراءة الكتاب مرتين على طولين مختلفين للموجات الذهنية . فعلى سبيل المثال سيجد القارئ المبتدئ على الأرجح خلال القراءة الاولى ان الفصول من الثاني الى الخامس تلك التي تعالج الخصائص الاساسية للييدات والكربوهيدرات والنيوكليوتيدات والبروتينات ترهق ذاكرته . ولذلك ينصح القارئ في البدء ان يوجه جهوده الى الحصول على فكرة عامة شاملة بدلا من حفظ جميع الصيغ في ذاكرته . وعندما يعثر القارئ على بعض المركبات الخاصة في الفصول التالية عليه بمراجعة ما درس في السابق . وعندئذ سيكون من الاسهل له ان يدرك اهمية بناء المركبات وذلك بالنظر اليها ضمن سياقها البيولوجي .

وقد اوضحت لنا الخبرة في تعليم بيوكيمياء الخلية وفسيلوجيتها التمهيدية اهمية تفسير وظائف الخلية واسباب ذلك والقيام بذلك بطريقة تتعاطف مع العملية التعليمية للطالب ، ومن المفيد بصورة خاصة معرفة المواضيع التي تكون فيها جملتان للشرح افضل من جملة واحدة . وكانت استجابات القراء مبعث الرضا ، كما لقي الكتاب النجاح سواء في اللغة الانجليزية (الطبعات العادية والآسيوية) وكذلك في الترجمة الى اللغات الاخرى .

وبالنسبة لنوعي الطلبة - متخصصي السنة الاولى في الكيمياء الحيوية واولئك الذين سيكون الموضوع بالنسبة لهم مساق خدمة (service course) او موضوعا فرعيا - فقد راعينا باستمرار اننا نكتب كتابا على شكل مقدمة وليس بالضرورة كتابا ابتدائيا . ولا ننوي ان ينافس كتابنا الكتب المدرسية المتقدمة (الا بمعنى اننا لا نظن انه يجدر بالطلبة المبتدئين من الصفر شراء كتاب مدرسي متقدم ليكون مصدرا اوليا للمعلومات لهم) . وقد حاولنا شد اهتمام الطالب والاستعانة بمعرفتنا الشخصية

المحتويات

٥	مقدمة المترجم
٧	مقدمة الطبعة الثانية
١٣	المحتويات

الفصل الأول

٢٧	الأساس الخلوي للحياة

٢٧	١-١ لماذا تقسم الكائنات الحية الى خلايا
٢٨	٢-١ حجم الخلية وتركيبها - بعض الاحصائيات الهامة
٣٠	٣-١ بعض الجزيئات الهامة بيولوجيا ودورها في عملية الأيض
٣٣	٤-١ تركيب الخلايا الحيوانية والنباتية
٣٦	٥-١ تجزئة الخلايا كطريقة لدراسة وظائف عضيات الخلية
٤١	٦-١ الغشاء البلازمي والجدران الخلوية والأهداب والأسواط
٤٥	٧-١ النواة
٤٧	٨-١ الميتوكوندريونات
٥١	٩-١ البلاستيدات الخضراء
٥٣	١٠-١ الشبكة الاندوبلازمية والمحتويات المرتبطة بها

- ١ - ١١ الفجوات الخلوية والتونوبلاست والسييتوسول ٥٦
- ١ - ١٢ الخلايا البدائية ٥٨
- ١ - ١٣ الفيروسات ٦٠

الفصل الثاني

- ليبيدات الخلية ٦٥

- ٢ - ١ ثلاثي الجليسريد والأحماض الدهنية ٦٧
- ٢ - ٢ الدهون كخليط من الجليسريدات الثلاثية المختلطة ٧٢
- ٢ - ٣ ثوابت التحليل، التحليل المائي للدهون وأكسدتها ٧٣
- ٢ - ٤ الليبيدات المفسفرة (الجليسريدات المفسفرة) والليبيدات ٧٥
- ٢ - ٥ الستيرويدات والكاروتينيدات ٧٩
- ٢ - ٦ تركيب أغشية الليبيدات البروتينية ٨٤
- ٢ - ٧ استخدام كروما توجرافيا الطبقة الرقيقة لفصل الجليسريدات ٨٩
- ٢ - ٨ استخدام الكروما توجرافيا الغازية السائلة لفصل خليط من الأحماض الدهنية ٩١

الفصل الثالث

- البروتينات والبيبتيدات والأحماض الأمينية ٩٥
- ٣ - ١ التنوع التركيبي والتركيب الأولي للبروتينات ٩٥

٢-٣	تركيب الأحماض الأمينية - الفا وتأثير الرقم الهيدروجيني	٩٩
٣-٣	جذور الأحماض الأمينية المفردة	١٠٧
٤-٣	بعض التفاعلات الهامة للأحماض الأمينية	١١٤
٥-٣	التركيب الأولي للبيتيدات والبروتينات	١١٧
٦-٣	الرابطه الببتيدية - التركيب السطحي	١٢١
٧-٣	التركيب الثانوي للبروتينات	١٢٤
٨-٣	التركيب الثلاثي للبروتينات	١٣٠
٩-٣	التركيب الرباعي للبروتينات	١٣٤
١٠-٣	البروتينات الطبيعية والمخرية	١٣٧
١١-٣	الانتيجينات والأجسام المضادة	١٣٩

الفصل الرابع

الكربوهيدرات	١٤٣
١ - ٤ تصنيف الكربوهيدرات وتسميتها	١٤٤
٢ - ٤ الجلوكوز سكر سداسي الدوزي	١٤٩
٣ - ٤ سكاكر الديهايدية وكيثونية أخرى	١٥٤
٤ - ٤ مشتقات السكاكر أحادية السكر	١٥٨
٥ - ٤ ثنائية السكر	١٦٤
٦ - ٤ عديدة السكر	١٦٧
٧ - ٤ دور الكربوهيدرات داخل الخلايا وخارجها	١٧٣

الفصل الخامس

بعض الحوامل البيولوجية	١٧٧
١ - ٥ أحادية النيوكليوتيدات وفوسفاتها	١٧٩
٢ - ٥ ثنائية النيوكليوتيدات	١٨٧
٣ - ٥ تركيب عديد النيوكليوتيدات	١٩١
٤ - ٥ أحادية وثنائية النيوكليوتيدات الكاذبة المحتوية	
على ثنائي ميثيل أيزوالوكسازين	١٩٥
٥ - ٥ مرافق انزيم أ	١٩٩

الفصل السادس

الانزيمات	٢٠٣
١ - ٦ الانزيمات كعوامل مساعدة	٢٠٣
٢ - ٦ استخلاص الانزيمات وتركيزها وتنقيتها	٢٠٦
٣ - ٦ تصنيف الانزيمات	٢٠٨
٤ - ٦ تخصص الانزيمات	٢١٣
٥ - ٦ تأثير الحرارة والرقم الهيدروجيني وبعض المواد الكيميائية	
على نشاط الانزيم	٢٢٠
٦ - ٦ كيف تسرع الانزيمات التفاعلات	٢٢٥
٧ - ٦ تفاعل الانزيم والمادة المتفاعلة وثابت ميكائيليس	٢٣٢

- ٢٣٨ ٨ - ٦ التثبيط العكسي ورسم لينوفير - بيرك البياني
- ٢٤٣ ٩ - ٦ الحالات الثابتة
- ١٠ - ٦ الأيونات غير العضوية والجزئيات العضوية الصغيرة كمعامل
- ٢٤٦ مرافقة للانزيمات
- ١١ - ٦ طيف امتصاص النيكوتين أميد ادينين ثنائي النيوكلينوتيد واستعماله
- ٢٥٠ في دراسة بعض التفاعلات الانزيمية

الفصل السابع

- ٢٥٧ غلم الطاقة الحيوية
- ٢٥٧ ١ - ٧ الطاقة للخلية الحية
- ٢٥٨ ٢ - ٧ التحول المتبادل للطاقة
- ٢٦٠ ٣ - ٧ الطاقة الكامنة في الأنظمة الفيزيائية والكيميائية
- ٤ - ٧ القوة الدافعة للآلة الحية (اعادة مسار التفاعلات المستهلكة للطاقة)
- ٢٦٤ ٥ - ٧ الطاقة الحرة والانثالبي والانتروبي
- ٢٦٨ ٦ - ٧ الطاقة الحرة والاتزان وثابت الاتزان
- ٢٧٢ ٧ - ٧ تغيرات الطاقة الحرة في التفاعلات العكسية التي لا تكون تحت ظروف معيارية
- ٢٧٧ ٨ - ٧ تدفق الالكترونات، العلاقة بين الطاقة الحرة وجهد القطب الكهربائي
- ٢٨٢ ٩ - ٧ الأدينوسين ثلاثي الفوسفات ومركبات أخرى غنية بالطاقة
- ٢٨٧

الفصل الثامن

نقل الإلكترونات في الميتوكوندريون والفسفرة التأكسدية ٢٩٥

٨ - ١ الغرض من نقل الإلكترونات ٢٩٥

٨ - ٢ النيكوتين أميد ادينين ثنائي النيوكليوتيد، أول مستقبل

للاكترونات ٢٩٨

٨ - ٣ الفلافين أحادي النيوكليوتيد ٣٠٠

٨ - ٤ انزيم السوكسينيت دي هيدروجينيز والفلافين ادينين ثنائي

النيوكليوتيد ٣٠٢

٨ - ٥ اليوبيكوينون ٣٠٤

٨ - ٦ السيوكروم ب ٣٠٥

٨ - ٧ السيوكرومات الأخرى ٣٠٧

٨ - ٨ موقع الفسفرة التأكسدية في الخلية ٣١١

٨ - ٩ الفسفرة التأكسدية ٣١٢

٨ - ١٠ قياس الفسفرة التأكسدية ٣١٨

الفصل التاسع

حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل ٣٢٣

٩ - ١ صيغ بعض المركبات الوسطية الهامة وأسماؤها ٣٢٤

- ٩ - ٢ الاسيتيل مرافق انزيم أ ودخوله الى حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل ٣٢٨
- ٩ - ٣ اعادة الترتيب ضمن الجزئيء من الستريت الى الايزوستريت ... ٣٣١
- ٩ - ٤ نوعان من تفاعلات ازالة مجموعة الكربوكسيل ٣٣٢
- ٩ - ٥ تحويل الأيزوستريت الى الفا - كيتو جلوتاريت ٣٣٣
- ٩ - ٦ الازالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل في الفا - كيتو جلوتاريت ٣٣٤
- ٩ - ٧ تحويل السوكسينيل مرافق انزيم أ إلى حامض السوكسينيك ٣٣٧
- ٩ - ٨ تحويل السوكسينيت الى الاوكسالواسيتيت ٣٤٠
- ٩ - ٩ الطاقة الملتقطة بواسطة الحلقة ٣٤٢
- ٩ - ١٠ لانعكاسية حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل وتأثير المثبطات ... ٣٤٣
- ٩ - ١١ دخول الهياكل الكربونية للأحماض الأمينية في حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل ٣٤٦
- ٩ - ١٢ حركة المواد عبر أغشية الميتوكوندريونات ٣٤٩
- ٩ - ١٣ بعض المظاهر التاريخية لحلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل ٣٥٢

الفصل العاشر

- أيض الليبيدات ٣٥٥
- ١٠ - ١ الموقع الخلوي لأبيض الدهون ٣٥٦
- ١٠ - ٢ لولب أكسدة الأحماض الدهنية ٣٥٩
- ١٠ - ٣ الموقع الأيضي المركزي للأسيتيل مرافق انزيم أ ٣٦٧

١٠ - ٤	البناء الحيوي للأحماض الدهنية ذات السلاسل الطويلة	٣٦٩
١٠ - ٥	البناء الحيوي لثلاثي الجليسريدات	٣٧٩
١٠ - ٦	البناء الحيوي للستيئين	٣٨١
١٠ - ٧	ليبيدات بلازما الدم والأجسام الكيتونية	٣٨٤

الفصل الحادي عشر

عملية التحليل الجلايكولي ومصير البيروفيت	٣٨٩

١١ - ١	عملية التحليل الجلايكولي	٣٨٩
١١ - ٢	اكتشاف عملية التحليل الجلايكولي	٣٩٠
١١ - ٣	المراحل الأربعة لعملية التحليل الجلايكولي	٣٩٢
١١ - ٤	المرحلة الأولى: تكوين الفركتوز ثنائي الفوسفات	٣٩٤
١١ - ٥	المرحلة الثانية: تكوين السكاكر الثلاثية المفسفرة	٤٠٠
١١ - ٦	المرحلة الثالثة: أكسدة الجليسرالديهايد - ٣ - فوسفات	٤٠٢
١١ - ٧	المرحلة الرابعة: بناء البيروفيت	٤٠٤
١١ - ٨	مصير البيروفيت تحت الظروف الهوائية	٤٠٧
١١ - ٩	مصير البيروفيت تحت الظروف اللاهوائية	٤١٤
١١ - ١٠	التقاط الطاقة الناتجة من عملية هدم الجلوكوز	٤١٩
١١ - ١١	تأثير باستور ونسبة ADP/ATP	٤٢٢

الفصل الثاني عشر

توليد الجلوكوز وبناء الكربوهيدرات ٤٢٤

- ١٢ - ١ البناء الحيوي للسكاكر ثنائية التسكر من السكاكر أحادية التسكر ٤٢٤
- ١٢ - ٢ البناء الحيوي للسكاكر عديدة التسكر من السكاكر أحادية التسكر ٤٣٠
- ١٢ - ٣ الانزيم المفرّع ٤٣٦
- ١٢ - ٤ تكوين الجلوكوز وكربوهيدرات أخرى من مصادر غير كربوهيدراتية ٤٣٨
- ١٢ - ٥ أصل الأوكسالواسيتيت ٤٤٦
- ١٢ - ٦ بناء الأوكسالواسيتيت من اسيتيل مرافق انزيم أ ٤٥٠
- ١٢ - ٧ الخطوط العريضة العامة في أيض الكربوهيدرات في النباتات الخضراء ٤٥٣

الفصل الثالث عشر

تنظيم الأيض ٤٥٧

- ١٣ - ١ أنواع آليات التنظيم ٤٥٧
- ١٣ - ٢ الانزيمات الالوستيرية ٤٦٠
- ١٣ - ٣ تنظيم عملية التحليل الجلايكولي ٤٦٢

٤٧٠	تنظيم التفاعلات في الميتوكوندريونات	١٣ - ٤
٤٧٣	تنظيم عملية توليد الجلوكوز	١٣ - ٥
٤٧٦	التنظيم الهرموني للأبيض	١٣ - ٦
٤٧٨	التنظيم الهرموني لبناء الجلايكوجين وتحطمه	١٣ - ٧
٤٨٤	الانسولين وبناء الجلايكوجين	١٣ - ٨
٤٨٥	تنظيم أبيض الدهون	١٣ - ٩

الفصل الرابع عشر

التركيب الضوئي وحلقة السكاكر الخماسية المفسفرة ووظائف النيكوتين أميد

ثنائي النيوكلئوتيد المختزل ٤٨٩

٤٩٠	الخطوات الاجمالية لعملية التركيب الضوئي	١٤ - ١
٤٩٣	البلاستيدات الخضراء	١٤ - ٢
٤٩٧	دور صبغات التركيب الضوئي	١٤ - ٣
٥٠٠	التفاعل الضوئي في البلاستيدات الخضراء للنباتات الخضراء	١٤ - ٤
٥٠٥	دورة الكربون أثناء عملية التركيب الضوئي	١٤ - ٥
	مسار حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة أو السكاكر السداسية	١٤ - ٦
٥١٥	أحادية الفوسفات	
	الفروق بين مسار حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة والمسار الرئيسي لتحطيم السكاكر	١٤ - ٧
٥٢٠	استخدام السكاكر الناتجة من حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة	١٤ - ٨

١٤ - ٩ بعض العمليات التي تحتاج الى مؤوونة من NADP المختزل . . . ٥٢٥

١٤ - ١٠ نظام نقل الالكترونات في الميكروسومات ٥٢٩

الفصل الخامس عشر

أيض النيتروجين وبيوكيمياء الأحماض الأمينية ٥٣٥

١٥ - ١ تثبيت النيتروجين ٥٣٥

١٥ - ٢ بناء المجموعات الأمينية وتحويلها الى أحماض كيتونية ٥٤٠

١٥ - ٣ فكرة عامة عن أيض الأحماض الأمينية ٥٤٣

١٥ - ٤ الأحماض الأمينية الأساسية وغير الأساسية ٥٤٩

١٥ - ٥ النموذج العام لبناء الأحماض الأمينية وهدمها ٥٥٢

١٥ - ٦ اخراج النيتروجين في الحيوانات ٥٥٣

١٥ - ٧ بناء اليوريا في الثدييات ٥٥٩

١٥ - ٨ دور مشتقات فيتامين ب_٦ في أيض الأحماض الأمينية ٥٦٣

١٥ - ٩ المركبات الناتجة عن عملية ازالة مجموعة الكربوكسيل

في الأحماض الأمينية ٥٦٦

١٥ - ١٠ انتقال الوحدات المحتوية على ذرة كربون واحدة فقط ٥٦٨

١٥ - ١١ تكوين الأدرينالين والنورأدرينالين ٥٧٣

١٥ - ١٢ بناء حلقات البيورين ٥٧٥

١٥ - ١٣ بناء النيوكليوتيدات أحادي فوسفات الأدينين وأحادي

فوسفات الجوانين ٥٧٧

١٥ - ١٤ بناء البيريميديئات والبورفيرينات ٥٧٩

الفصل السادس عشر

- عديد النيوكليوتيدات وبناء البروتين ٥٨٥
- ١٦ - ١ اللولب المزدوج للحامض النووي الرايبوزي منقوص الأكسجين .. ٥٨٦
- ١٦ - ٢ أنواع الحامض النووي الرايبوزي - تركيبها ووظائفها ٥٩٢
- ١٦ - ٣ أصل جزيئات الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأكسجين
والحامض النووي الرايبوزي ٥٩٨
- ١٦ - ٤ الشيفرة الوراثية ٦٠٥
- ١٦ - ٥ بناء البروتين في الرايبوسومات ٦١٢
- ١٦ - ٦ تنظيم بناء البروتين ٦١٦

الفصل السابع عشر

- انتقال المواد المذابة الى داخل الخلايا ومنها ٦٢١
- ١٧ - ١ الانتشار في السوائل والانتشار السالب عبر الأغشية الخلوية .. ٦٢١
- ١٧ - ٢ نفاذية الغشاء الخلوي ٦٢٤
- ١٧ - ٣ الأسموزية وامتصاص الماء بواسطة الخلايا ٦٢٦
- ١٧ - ٤ التنظيم الأسموزي في الحيوانات ٦٣٠
- ١٧ - ٥ النقل بواسطة حامل ٦٣٢
- ١٧ - ٦ الأيونات الموجبة الخلوية الداخلية غير العضوية ومضخة
الصوديوم ٦٣٥

- ١٧ - ٧ نفاذية الغشاء للأيونات غير العضوية وظاهرة اتزان دونان ٦٤٠
- ١٧ - ٨ الخلايا الماصة في الامعاء الدقيقة ٦٤٤
- ١٧ - ٩ امتصاص السكاكر والأحماض الأمينية بواسطة الخلايا الطلائية
في الامعاء ٦٤٩
- ١٧ - ١٠ هضم الجليسيريدات وامتصاصها ٦٥٣

الفصل الثامن عشر

- نقل الأكسجين وثنائي اكسيد الكربون بواسطة الدم ٦٥٩
- ١٨ - ١ نقل الأكسجين الى خلايا الحيوانات ٦٥٩
- ١٨ - ٢ التغيرات الألوستيرية في الهيمو جلوبيين ٦٦٥
- ١٨ - ٣ الرقم الهيدروجيني الخلوي الداخلي وانتقال أيونات الهيدروجين
وثنائي اكسيد الكربون خارج خلايا الأنسجة ٦٧١
- ١٨ - ٤ كيف تشارك كرية الدم الحمراء في نقل ثاني اكسيد الكربون
وفي تصاد الدم ٦٧٣

الفصل التاسع عشر

- استثارة الخلية العصبية ٦٨١
- ١٩ - ١ كمونات الراحة للخلايا ٦٨١
- ١٩ - ٢ التركيب العام لخلية عصبية ٦٨٦
- ١٩ - ٣ كمون النشاط لخلية عصبية ٦٨٩

- ١٩ - ٤ كيف تنقل الخلية العصبية الرسالة ٦٩٥
- ١٩ - ٥ انتقال السيال العصبي من خلية عصبية الى أخرى ٦٩٦

الفصل العشرون

- الاستثارة العضلية والبصرية ٧٠١

- ٢٠ - ١ كيف يقوم العصب بإثارة العضلة ٧٠١
- ٢٠ - ٢ تركيب العضلة ٧٠٦
- ٢٠ - ٣ بروتينات الخيوط السميكة والرفيعة ٧٠٩
- ٢٠ - ٤ كيمياء الانقباض العضلي ٧١٣
- ٢٠ - ٥ اقتران الاستثارة والانقباض ٧١٩
- ٢٠ - ٦ تركيب ووظيفة الخلية العصبية في العين ٧٢٢

- كتب مقترحة كمراجع إضافية ٧٢٩
- قاموس المصطلحات ٧٣١

الفصل الاول

الاساس الخلوي للحياة The Cellular Basis of Life

١ - ١ لماذا تقسم الكائنات الحية الى خلايا

(Why organisms are subdivided into cells)

تقول نظرية التطور ان الكائنات الحية لا تنشأ ولا تتطور الا في الاتجاه الذي يؤدي الى نجاحها في بيئة معينة . اما الكائنات الحية التي لا تستطيع النجاح والبقاء في هذه البيئة فان مصيرها الانقراض . ولما كانت معظم النباتات والحيوانات تقسم الى وحدات صغيرة مستقلة وظيفيا ، او ما يعرف باسم «الخلايا» ، فانه يبدو ان الخلية لا تظهر نجاحاً وفعالية بمفردها على الصعيد البيوكيميائي ، بل ان التقسيم الخلوي للكائنات الحية الكبيرة يمنح هذه الكائنات فوائد ذات اهمية تطورية بالغة .

ان الكائنات الحية لا يمكن ان توجد كأنظمة مغلقة بمعزل عن بيئتها . ومن الضروري ان تحصل هذه الكائنات على المواد الكيميائية من محيطها ، وان تلقي بفضلاتها الى هذا المحيط ايضا . ويتم مرور بعض هذه المواد الى الخلية - كالاكسجين - او خروجها منها - كثاني اكسيد الكربون - بواسطة عملية الانتشار (diffusion) التي تبدأ على السطح الخارجي للكائنات الحية الوحيدة الخلية او العديدة الخلايا ثم تستمر عبر الكائن الحي ايضا ، ما لم توجد طرق بديلة لنقل المواد . ان عملية انتشار

المواد المذابة في المحلول عملية عشوائية وتتم دائما بانتقال المواد المذابة من منطقة ذات تركيز عال الى منطقة ذات تركيز اقل . وكلما زادت المسافة التي يتم الانتشار خلالها، كانت حركة الجزيئات اقل ، وهذا ما يعرف بقانون فيك (Fick's Law) .

ولذلك فان الانتشار البسيط لا يوفر آلية فعالة للنقل الا في المسافات القصيرة . ان خلية يتراوح قطرها بين ١٠ - ١٠٠ مايكرومتر (المايكرومتر يساوي ٠.٠٠١ ملم) يبلغ حجمها بين 10^{-10} - 10^{-3} ملم^٣ . وعليه ، فان الانتشار في مثل هذه المسافات لا يشكل عقبة يؤبه لها ، وهذه هي الوسيلة التي تنتقل بها المواد داخل خلايا البكتيريا والاوليات والطحالب الخضراء . اما النباتات والحيوانات الراقية فيمكن ان يكون حجمها اكبر بملايين المرات من الاحجام لتلك الخلايا السابق ذكرها، ولولم تكن مقسمة الى وحدات صغيرة، لكان من الصعب تصور حدوث الانتشار بسرعة تتناسب وريقها التطوري .

وثمة امر بالغ الاهمية ، وهو التخصص الخلوي او تقسيم العمل (division of labour) في الكائن الحي العديد الخلايا . ولولم تقسم الكائنات الحية الكبيرة الى خلايا فان التخصص التطوري لاجزاء الكائن الحي التي تؤدي وظائف معينة ما كان ليلعب في احسن الاحوال تلك الدرجة من العمق الموجودة في المملكتين النباتية والحيوانية . ويبدو ان تخصص الخلايا كان شرطا مسبقا واساسيا لتوضيح التطور الذي ادى الى وجود اشكال عدة من الكائنات الحية العديدة الخلايا .

١ - ٢ حجم الخلية وتركيبها - بعض الاحصائيات الهامة

(Cell size and composition - some vital statistics)

تكاد كتل الخلايا جميعها تتكون مما لا يزيد عن اربعة من العناصر التسعين

المعروفة في الطبيعة، وهي: الكربون، والأكسجين، والهيدروجين، والنيتروجين. والواقع ان هذه جميعها تنتمي الى الدورة الاولى (first period) من الجدول الدوري. وبالإضافة الى ذلك، فقد اوجدت الطبيعة مجالا لاستعمال عدد غير قليل من عناصر اخرى تصل اعدادها الذرية حوالي ٣٠، وهذه العناصر توجد في الغالب بكميات قليلة جدا الا انها ذات اهمية بالغة في آليات متعددة، ومن امثلة ذلك الفوسفور، والكالسيوم، والمغنيسيوم، والكبريت، والحديد، والزنك (الخارصين)، والنحاس. ومن الملفت للانتباه ان الطبيعة بدت وكأنها تلفظ معظم العناصر الباقية باستثناء النذر اليسير منها ذي الاهمية الكبيرة والتي تفوق اعدادها الذرية الثلاثين كالبرومين واليود والموليبدنوم.

يشكل الماء ما يتراوح بين ٦٠ - ٨٥٪ من كتلة معظم انواع الخلايا، وهو يعمل مذييا لمعظم الجزيئات العضوية الصغيرة، وعلاوة على ذلك فان خصائصه الاستقطابية تساعد في تحديد اتجاه المجموعات المستقطبة وغير المستقطبة في جزيئات البروتين مما يؤثر تأثيراً حيوياً في طوبوغرافية (شكل السطح) الانزيم.

تحتوي جميع الخلايا بما فيها خلايا البكتيريا المتناهية في الصغر على عدة آلاف من انواع الجزيئات المتمايزة كيميائياً اذ ان ٦٥٪ من هذه الجزيئات انواع مختلفة من جزيئات البروتين في حين ان ٢٠٪ منها يضم انواعاً مختلفة من جزيئات الاحماض النووية، اما الباقي فينتهي في معظمه الى الليبيدات والكربوهيدرات. وثمة عدد زهيد نسبياً من الجزيئات الاصغر يكون الآلية او الوقود للعديد من المسارات البيوكيميائية التي سنعرض لها لاحقاً في هذا الكتاب. ويقدر ان الخلية الحيوانية النموذجية ذات الحجم المتوسط (اي حوالي ١٠^{-٦} ملم^٣) تزن حوالي ١٠^{-٩} غم وتحتوي على ١٠^{١١} من جزيئات البروتين.

تختلف الخلايا اختلافاً بيناً في أحجامها. وأكبر الخلايا المنفردة في الحجم بيوض الطيور وبعض الخلايا العصبية، أو خلايا نبات الاسيتابولاريا (*Acetabularia*) وقد يصل طول هذه الخلايا إلى ٨ سم أو أكثر. وعلى النقيض من ذلك يبلغ معدل قطر خلية التوالي الحيوانية حوالي (٣٠) مايكروميتر، كما أن قطر بعض الكائنات الحية الدقيقة قد يصل إلى أقل من (١) مايكروميتر.

يكون السليولوز في جدار الخلية النباتية ما يتراوح بين ٢٥ - ٥٠٪ من الوزن الجاف للخلية. وإذا ما استثنينا ذلك، فإن البروتين البروتوبلازمي يكون ما بين ٣٣ - ٤٠٪ من الوزن الجاف المتبقي.

أن نصف هذه الكمية من البروتين البروتوبلازمي يدخل في تركيب العضيات الخلوية المختلفة، في حين يوجد النصف الآخر ذائبا في الجزء الخلوي السائل أو السيتوسول (cytosol).

١ - ٣ بعض الجزيئات الهامة بيولوجيا ودورها في عملية الأيض

(Some biologically important molecules and their part in metabolism)

تحدث عمليات بيوكيميائية عديدة بشكل متزامن داخل الخلية النشطة، وكثيراً ما يحتوي كل منها على سلسلة من التفاعلات الكيميائية المتداخلة. وتستخدم الخلية لبنات بنائية بسيطة نسبياً، أو مولدات في بناء مركبات عديدة أكثر تعقيداً، وهذه الأخيرة تنتمي في معظمها إلى أربع مجموعات كيميائية هي: البروتينات، والاحماض النووية، وعديدة السكري، والليبيدات. أن هذه المواد المؤلفة من جزيئات كبيرة تتميز الكائنات الحية وتعتمد ضرورية لبقائها. وتستطيع خلايا النباتات والحيوانات بمفردها بناء هذه الجزيئات حتى في الحيوانات التي تأخذ هذه الجزيئات جاهزة في

غذائها. ويعرف مجموع عمليات البناء في الخلية باسم البناء الخلوي (cellular anabolism).

ان عمليات البناء في البيولوجيا شأنها في ذلك شأن التكنولوجيا البشرية، عمليات مستهلكة للطاقة وتشتمل على نشاطات تتطلب تنظيمها خاصا. فلو ترك جسر لندن الشهير (مثلا) وشأنه لآل الى السقوط. فمن اجل بناء منشآت كالجسور، لا بد من تجميع العديد من الاجزاء الصغيرة بفعل الجهد البشري، وفي جزء صغير من الكون - ولفترة وجيزة من تاريخه - ازداد التنظيم المحلي بشكل ادى الى حدوث العمليات المستهلكة للطاقة.

وينطبق القول ذاته على الخلية الحية - التي تستخدم، خلال فترة حياتها القصيرة - الطاقة المشتقة اصلا من اشعة الشمس في عمليات البناء وإيجاد قدر افضل من التنظيم المحلي. ويعرف ازدياد هذا المستوى من التنظيم لدى الكيمائيين باسم الانتروبيا المتناقصة (decreasing entropy).

تتحطم المكونات الخلوية بشكل مستمر الى مركبات ابسط، جنبا الى جنب مع عمليات البناء. ويتم هذا احيانا لتوفير اللبنة اللازمة للبناء للتغلب على عمليات الهدم، اذ يقتضي الامر ان تكون الخلية الحية آلة قادرة على اصلاح ذاتها. وعلاوة على ذلك، فان الخلايا تعيش وتنمو وتتكاثر وهذه عمليات بنائية تتطلب الطاقة، الامر الذي يستلزم تحطيم بعض المكونات الخلوية للحصول على هذه الطاقة. وتعرف التفاعلات التي تزودنا بالطاقة بالتفاعلات الهدمية (catabolic reactions). وعلى العموم، فان تحطيم الكربوهيدرات والدهون يوفر الطاقة اللازمة للخلية للقيام ببناء البروتينات والاحماض النووية والليبيدات، بيد انه هناك امورا اكثر من ذلك تتعلق بشكل عام بعملية الايض (metabolism) في الخلية. اذ ان

الايض مجموع عمليات البناء والهدم التي تتم في الخلية. لا بد في البداية من بناء المخزونات الغذائية، والتي تستخدم كمصادر للطاقة، وبناء المخزونات الغذائية يحتاج في حد ذاته الى استهلاك الطاقة. ولا تستخدم الطاقة في عملية البناء فحسب بل انها تلزم في نقل المواد عبر الاغشية، وفي الانقباض العضلي، وفي عديد من الظواهر الكهروفسولوجية الاخرى. (الفصلان ١٩ ، ٢٠).

ان التفاعلات العديدة التي تحدث في الخلية المتناهية في صغر حجمها لتتقل كاهل اكثر المختبرات الكيميائية دقة وتعقيدا. فباستطاعة الكيميائي ان يستخدم اناء لتفاعل يحدث في الماء وانا اخر لتفاعل يتطلب مذيبا غير مستقطب كالبنزين. كما قد تستخدم العوامل المساعدة الصلبة في نوع ثالث من الاجهزة. وبناء على ذلك، فإن الخلية تقوم بتجزئه مشابهة نتيجة تركيبها الدقيق المعقد، فهناك اجزاء في الخلية تختص بالتفاعلات المائية، في حين تختص اخرى منها بالتفاعلات السطحية، بينما توفر اجزاء اخرى بيئة غير مستقطبة للتفاعلات الكارهة للماء.

ولا بد من ضبط النشاطات الخلوية بحيث تتم بشكل يتناسب وظروفها الآنية، اذ لا بد ان تكون الخلية قادرة على التكيف مع الظروف البيئية المتغيرة. وينطبق هذا على معدلات حدوث التفاعلات المؤدية الى بناء المكونات الخلوية او هدمها وكذلك على التفاعلات المؤدية الى انتاج الطاقة. وينطبق هذا القول ايضا على حركة المواد الناشئة عن الايض بين مختلف اجزاء الخلية وكذلك على حركة المواد بين الخلية ومحيطها. وتتماز الخلايا بأن عضياتها تكون محاطة بأغشية الليبيدات البروتينية، وهذا الطراز من الاغشية يكون السطح الخارجي لمعظم الخلايا (الغشاء البلازمي). وتكون هذه الاغشية جدراننا اكثر اتقانا من جدران الاوعية الزجاجية التي يستخدمها الكيميائي. ويعود السبب في ذلك الى ان العديد من الانزيمات والبروتينات العاملة

كحوامل تكوّن جزءا أساسيا من تركيب الغشاء، وهكذا، تدخل الأغشية نفسها في عملية الأيض في الخلية.

١ - ٤ تركيب الخلايا الحيوانية والنباتية

(Structure of animal and plant cells)

تشاهد معظم الخلايا بوضوح تحت مجهر ضوئي جيد تقل قوة التحليل فيه بعض الشيء عن ٠.٤ مايكرومتر. ولقد كان المجهر يون التقليديون متيقنين بأن السيتوبلازم لم يكن هلاماً غير محدّد الشكل. فلقد عرفوا أنه بالإضافة إلى النواة (والبلاستيدات الخضراء في النباتات) تحتوي الخلية على العديد من التراكيب الدقيقة الأصغر حجماً.

ولقد أثار اكتشاف المجهر الإلكتروني الاهتمام بالتفاصيل الدقيقة لتركيب الخلية، وفي علاقة هذا التركيب بالوظيفة. فالمجهر الإلكتروني يزودنا بقوة تكبيرية تتراوح بين ١٠٠٠٠ و ٢٠٠٠٠٠ مرة بالمقارنة مع قوة التكبير البالغة ١٠٠٠ مرة في المجهر الضوئي، كما أن قوة التحليل فيه (١ نانومتراً و ١٠^{-٦} ملم) تكاد تصل إلى أبعاد جزيئية (يبلغ القطر المداري لذرة الهيدروجين نحو ١٠^{-٨} نانومتر). ولأسباب تقنية، لا تصل حتى أفضل المجاهر الإلكترونية إلى هذا المستوى من التحليل. وتعتمد المجاهر الإلكترونية على المبدأ القائل بأن بعض المواد تتفاوت في درجة نفاذية حزمة الإلكترونات من خلالها بحيث يمكن تحسس الاختلافات في كثافة الإلكترونات الجسيمات المكونة للانسجة عند اختراق الإلكترونات لشاشة مفلورة أو صفيحة فوتوغرافية. ولتجهيز مادة لفحصها تحت المجهر الإلكتروني، لا بد من تجفيفها، ثم صبغها بمركبات كثيفة الإلكترونات مثل رابع أكسيد الأوزميوم (osmium).

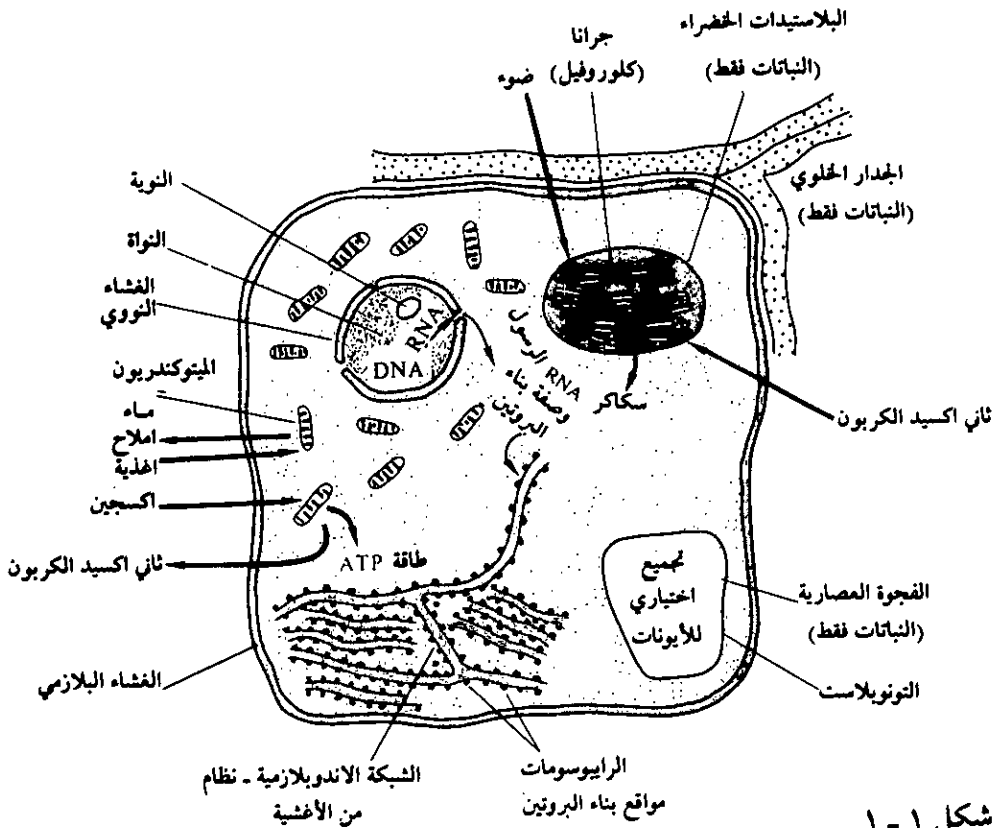
(teroxide) او برمنغنات البوتاسيوم (potassium permanganate) ثم تقطيعها الى شرائح رقيقة جديدة. ان هذه العملية ليست فسيولوجية على الاطلاق مما يؤدي الى تكوين الشوائب .

ولعل بعض معلوماتنا الحالية تستند الى مفاهيم خاطئة ناتجة عن تكوين هذه الشوائب، غير ان كما لا جدال فيه ان العديد من التركيبات الخلوية اما ان تتألف من نوع معين من الاغشية يتركب من الليبيد والبروتين، او انها تكون متصلة بهذا الغشاء. وبالإضافة الى ما قدّمه المجهر الالكتروني، فان تحليل الاغشية الخلوية بالاشعة السينية، وتجزئة مختلف مكونات الخلية، ودراسة الخصائص الكهربائية ونفاذية سطوح الخلايا، تدلّ جميعاً على ان الاغشية التي تتركب من الليبيد والبروتين هي " البنية الاساسية للحياة " والمادة التي تتألف منها معظم الجسيمات الخلوية او «العضيات» الموجودة في جميع انواع الخلايا.

يوضح الشكل (١-١) رسماً تخطيطاً لبعض اجزاء خلية غير متخصصة وتتميز الخلايا الحيوانية بافتقارها الى جدار خلوي كما انها لا تحتوي على بلاستيدات او بلاستيدات خضراء او فجوة عصارية محددة المعالم. وفي معظم الخلايا الحيوانية تعدّ النواة ابرز العضيات، وان كانت البلاستيدات الخضراء كبيرة في العديد من الخلايا النباتية ايضاً. ويمكن رؤية الميتوكوندريونات تحت المجهر الضوئي، وهي - كالبلاستيدات الخضراء - تتألف في معظمها من اغشية الليبيدات البروتينية. لذا فان الغشاء البلازمي وغشاء التونوبلاست المحيط بالفجوة العصارية والغشاء النووي امثلة على اغشية الليبيدات البروتينية.

يعرف السائل الاساسي الذي تتعلّق فيه عضيات الخلية باسم السيتوسول (cytosol)، ويتألف السيتوسول في غالبيته من الماء الذي يحتوي على ايونات

البوتاسيوم والكلور والفوسفات وايونات اخرى كثيرة توجد مع كميات ضئيلة (آثار) من مركبات عضوية كالجلكوز والاحماض الامينية ومحاليل غروية لبعض البروتينات والانزيمات. وتبين صور المجهر الالكتروني وجود مجموعة معقدة من اغشية الليبيدات البروتينية تبدو وكأنها تقسم السيتوسول الى عدة حجرات منفصلة. وتشبه هذه الاغشية - في قطاع عرضي - شبكة من الانبيبات المتداخلة، ولهذا السبب فانها تسمى بالشبكة الاندوبلازمية. وعلى الأرجح تتعرض هذه الاغشية لعمليات سريعة من التكوين والتحلل، ولذلك فانها اقل ديمومة من الاغشية الاخرى السالفة الذكر، وان كان يصح على الاغلب القول بانه لا يوجد غشاء دائم، بمعنى انه يبقى دون تغيير طيلة فترة حياة الخلية.



شكل ١ - ١

رسم تخطيطي يوضح تركيب الخلية بشكل عام

وترتبط عدة انزيمات او انظمة انزيمية ارتباطاً وثيقاً باغشية الشبكة الاندوبلازمية، وعلاوة على ذلك، فان اجساماً كروية صغيرة وعديدة وهي الرايبوسومات توجد في السيتوسول وتميل الى الارتباط باغشية الشبكة الاندوبلازمية وخصوصاً اثناء فترات البناء النشط للبروتين.

١ - ٥ تجزئة الخلايا كطريقة لدراسة وظائف عضيات الخلية

(Cell fractionation as a method of studying the functions of cell organelles)

تحدث نشاطات متعددة في مختلف اجزاء الخلية (الجدول ١ - ١)، الامر الذي يسهل استقصاء هذه النشاطات، اذ باستخدام طرائق مناسبة يجري فصل عضيات الخلية بحيث يمكن دراستها بمعزل عن غيرها. وعلاوة على ذلك، فان اضافة عوامل مرافقة (cofactors) ناجمة عن كسرة (fraction) اخرى من الخلية تظهر صورة واضحة لتداخل وظائف معظم أجزاء الخلية.

ونتيجة هرس (homogenization) وتمخيض (centrifugation) بعض الانسجة او الاعضاء الملائمة (على سبيل المثال كبد الحيوانات واوراق النباتات) فانه من الممكن فصل مختلف انواع الجسيمات الخلوية. ويعتمد المبدأ الذي تتوقف عليه طريق الفصل [التمخيض التبايني (differential centrifugation)] على حقيقة تباين العضيات الخلوية المختلفة في كثافتها وحجمها، وبناء على ذلك ترسب هذه العضيات بنسب متفاوتة عندما يتم تمخيضها بسرعات مختلفة.

وقد صنعت ادوات هرس خاصة مختلفة التصميم لتؤدي هذا الغرض. ويمكن الحصول باسلوب تجريبي على افضل محلول صاد (buffer) لعملية هرس

نسيج معين ، وكذلك على الرقم الهيدروجيني الامثل والاسموزية الصحيحة للوسط .
فمحلول السكروز (٢٥٠ مولار) المتعادل الاسموزية ذو الرقم الهيدروجيني ٧
يستخدم من قبل العلماء لفصل الميتوكوندريونات ، في حين ان مؤلفي هذا الكتاب
وجدوا ان محلول كلوريد البوتاسيوم (١٥٠ مولار) كان مناسباً لتحضير ميكروسومات
الكبد . وتحتوي كِسْرَةُ الميكروسومات على بقايا الشبكة الاندوبلازمية الناعمة
والخشنة .

يضاف حجم معين من المحلول الصّاد المبرد والمستخدم في عملية الهرس الى
النسيج ، ثم يتم هرسه مدة ثلاث دقائق على ان يبقى الانبوب الذي يتم فيه الهرس
مبرداً في الثلج طيلة هذه المدة . وبعد الهرس ، تزال اية مادة لم يكتمل هرسها (لا سيما
الجدران الخلوية في النباتات) عن طريق ترشيحها من خلال قطعة قماش موسلين .
وحتى يتم فصل مختلف انواع العضيات ، يُمَخَّض المهرّوس الخام (crude
homogenate) مرات متتالية على قيم جاذبية (g) متزايدة مع استخدام انابيب
بلاستيكية مجهزة معينة . وهذه الأخيرة ضرورية اثناء سرعات الدوران العالية لان
اجهزة التَمْخِيز السريعة تعمل في فراغ جزئي .

يبين الشكل ١ - ٢ طريقة عامة للتمخيز التبايني . ان الانوبة انقل
الجسيمات وتنفصل عند تمخيزها مدة عشر دقائق على جاذبية ٤٠٠ g (400) . يوقف
جهاز التَمْخِيز بعد ذلك ويصبّ السائل الطافي بحذر الى انبوب تمخيز آخر
نظيف ، ثم تكرر العملية على قيم جاذبية (g) اكبر أو لمدة اطول . ويجب أن نتذكر
ان الخلايا المحضّرة من أنسجة مختلفة او من أنسجة متشابهة في كائنات حية مختلفة
قد تتفاوت كثيراً ، لذا تنطبق صفة التعميم على هذا المخطط (شكل ١-٢) . ولا
يمكن توفير الظروف المثلى لاية حالة بمفردها الا عن طريق التجربة التي كثيراً ما
تكون مقرونة بفحص المادة المترسبة تحت المجهر الالكتروني . ويتم عادة اجراء عمل

تحضيري هكذا على درجات حرارة باردة (4°م على سبيل المثال)، اذ يبطئ ذلك التفاعلات البيوكيميائية ويساعد في حفظ نشاط المادة المفصلة.

جدول ١ - ١

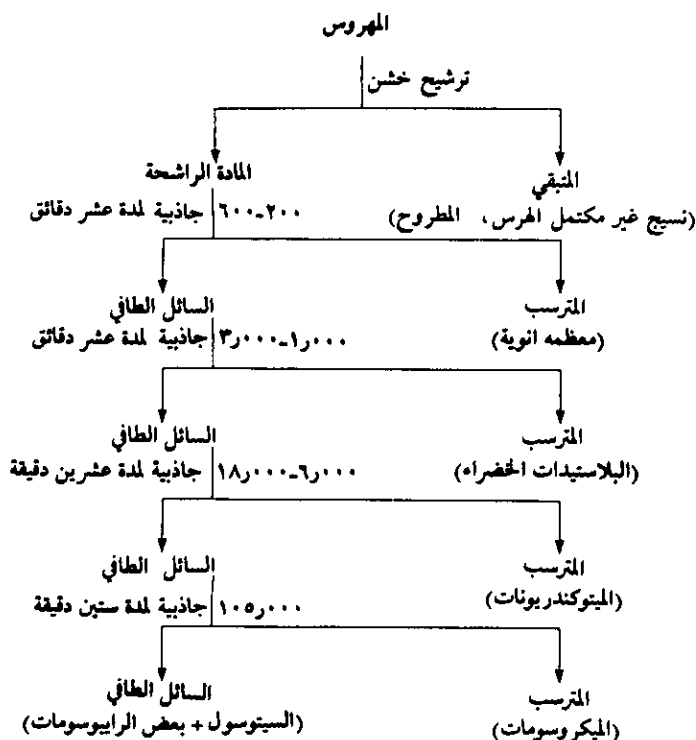
موقع بعض النشاطات الخلوية الهامة

الموقع	النشاط	الفصل
النواة	الضبط الوراثي للبروتينات والانزيمات في الخلية، وكذلك بناء DNA و RNA وبعض العوامل المرافقة الهامة.	١٦
الميتوكوندريونات	يُنتج الغشاء الداخلي معظم جزيئات ATP اللازمة لعمليات البناء. تقوم أنظمة انزيمات النسيج الداخلي بـ أ) أكسدة أسيتيل مرافق انزيم أ وتكوين NADH (حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل). ب) تحويل الاحماض الدهنية الى أسيتيل مرافق انزيم أ. ج) حفز بعض التفاعلات المؤدية الى تكوين اليوريا.	٩ ١٠ ١٥
البلاستيدات الخضراء	مكان حدوث التفاعلات الضوئية والمظلمة في عملية التركيب الضوئي. أ) الاغشية - انتاج NADPH و ATP.	١٤

الموقع	النشاط	الفصل
	ب) سائل الستروما - اختزال ثاني اكسيد الكربون لتكوين السكاكر.	١٤
الرايوسومات	بناء البروتين	١٦
الشبكة الاندوبلازمية	أ) الشبكة الخشنة التي ترتبط بها الرايوسومات ذات علاقة بتكوين البروتينات ونقلها.	١
	ب) الشبكة الناعمة التي لا تحتوي على رايوسومات ذات علاقة بخطوات بناء الليبيدات المحتوية على احماض دهنية طويلة السلاسل وعلى ستيرويدات. كما انها ذات علاقة في بناء جزئيات خارجية قابلة للذوبان في الليبيد.	١٤، ١٠
	ج) اجسام جولجي والليسوسومات وحييات طلائع الانزيمات (zymogens) المقترنة بخزن الانزيمات داخل الخلايا.	١
الغشاء البلازمي	مسؤول عن امتصاص وازالة الماء وبعض الايونات والجزئيات العضوية.	١٨، ١٧
	يحتفظ بشحنة كهربائية سالبة داخل الخلايا العصبية والعضلية، وهذه الشحنة تساعد في حلاوت وتوصيل السائلات العصبية.	٢٠، ١٩
السييتوسول	أ) مكان عملية التحليل الجلايكولي التي تتحطم فيها الكربوهيدرات الى البيروفيت.	١١

الموقع	النشاط	الفصل
	ب) التحليل المائي للدهون لتكوين الجليسرول والاحماض الدهنية .	١٠
	ج) مكان وجود انزيمات حلقة السكاكر الخماسية المفسرة ذات الوظيفة الرئيسية في انتاج NADPH اللازم لعمليات البناء .	١٤
	د) مكان حدوث تفاعلات توليد الجلوكوز .	١٢

وهناك طريقة لفصل مكونات الخلايا افضل من التميخض التبايني وتعرف بالتميخض المتدرج الكثافة (density gradient centrifugation) . ويقوم مبدأ هذا التميخض على ايجاد تدرج في تركيز محلول مائي يتألف عادة من السكروز او الجليسرول وبحيث يكون المحلول المركز (على سبيل المثال ٥٠٪ سكروز) في قعر انبوب التميخض المتكون من عديد البروبيلين (polypropylene) ، ثم يتناقص التركيز تدريجيا حتى يصل الى نحو ١٥٪ في قمة الانبوب . يوضع بعد ذلك ، ويلطف ، محلول يحتوي على خليط من العضيات (او البروتينات) فوق سطح السائل في الانبوب ، ويمخض الانبوب بسرعة ملائمة باستخدام رأس يحمل أنابيب تنطلق الى الخارج (swing - out head) ، فتتحرك العضيات باتجاه اسفل الانبوب الى اعماق تتحدد بكتلة هذه العضيات وشكلها ووزنها ، وبالتالي يفصل خليط العضيات المختلفة (او البروتينات) الى طبقات في الانبوب . وعند ثقب قاعدة انبوب عديد البروبيلين بابرزة زرق تحت الجلد (hypodermic needle) وازافة انبوب ضيق يمكن اخراج محتويات الانبوب الى عدد من اوعية الجمع ، وهكذا تنفصل مكونات الخليط الاصلي .



شكل ١ - ٢

رسم تخطيطي يوضح استخدام التمهيض التبايني لفصل الجسيمات الخلوية

١ - ٦ الغشاء البلازمي والجدران الخلوية والاهدايا والاسواط

(The plasmalemma, cell walls, cilia and flagella)

يحدّ السييتولازم النشط في الخلايا بغشاء يعرف بالغشاء البلازمي ويحاط هذا الغشاء في النباتات، وأحيانا في كائنات حية أخرى، بجدار خلوي أكثر وضوحا وبيروزا. ان الظن بوجود غشاء سطحي محدّد يعود الى فترة طويلة تسبق اختراع المجهر الالكتروني، وذلك بسبب خصائص حدود الخلية. فعلى سبيل المثال، كان يعتقد

باحتماء الغشاء البلازمي على الليبيدات، لان العديد من المركبات غير المستقطبة كالكلوروفوم والكحولات العليا (higher alcohols) تستطيع دخول كريات الدم الحمراء بسهولة. وقد يكون السبب في دخول هذه المركبات الى الخلية قابليتها للذوبان في الطبقة المزدوجة لجزيئات الليبيدات في غشاء الليبيد البروتيني. وعلاوة على ذلك، يظهر سطح الخلية مقاومة كهربائية عالية، وهي حقيقة تتناسب ووجود منطقة غير مستقطبة في الغشاء. ومن ناحية اخرى، فان التوتر السطحي بين الخلية ومحيطها منخفض، وهذه الملاحظة تتناسب ووجود طبقة سطحية من البروتين المستقطب، غير انها لا تتفق والتماس المباشر لليبيد مع الماء.

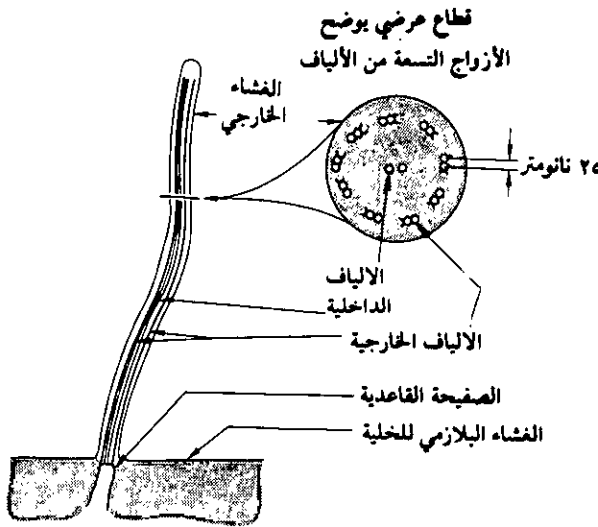
وفي الفصل التالي (الجزء ٢ - ٦) سنعرض الى النظريات الحديثة المتعلقة بتركيب اغشية الليبيدات البروتينية. الا اننا سنكتفي في الوقت الحاضر، بان نتصور الغشاء وكأنه طبقة مركزية من الليبيدات تتخللها بروتينات معينة، غير متوافقة مع عدة بروتينات اخرى متصلة بالماء. وسوف يبين الجزء (٢ - ٦) عدة نظريات حديثة عن تركيب غشاء الليبيد البروتيني. أما الآن فيكتفى بتصوير الغشاء على انه الطبقة الوسطى من الليبيد التي تحترقها بروتينات اخرى، كما ان عدة بروتينات اخرى مثبتة على سطحها.

ومن المحتمل ان يكون الغشاء البلازمي تركيبا مستمرا على نحو نموذجي يحيط بالخلية ويحتوي على عدد قليل جدا من الثقوب التي تتخلله بشكل تام. ولا داعي للقول، بان الغشاء البلازمي تركيب ذو اهمية كبيرة بالنسبة للخلية، ذلك أن المواد الداخلة للخلية او الخارجة منها يجب ان تمر من خلاله. والغشاء شبه منفذ (Semi permeable) اذ يستطيع الماء الدخول الى الخلية والخروج منها، اما المواد المذابة فانها تجد صعوبة في المرور عبر الغشاء ما لم تكن هناك آليات نقل ذات اختيارية فائقة

لتسهيل حركة هذه المواد. وسيتم التطرق الى اهمية النفاذية الاختيارية وبعض المسائل المتعلقة بها في الفصل السابع عشر، غير أن المثال التالي يوضح هذه الظاهرة التي تصادفنا بشكل متكرر. تملك خلايا الغشاء المخاطي لامعاء الفقاريات قدرة عظيمة على امتصاص سكر الجلوكوز (D - glucose)، غير أن سكر المانوز (D - mannose) ذا الصلة الوثيقة بهذا السكر يتم امتصاصه ببطء. وفي هذه الحالة فقد يعمل بروتين متخصص كحامل (carrier) ليسهل عملية امتصاص الجلوكوز. وما زال من غير المؤكد ما إذا كان هذا النوع من البروتينات يمثل جزءا من البروتينات التي يتركب منها الغشاء او نوعا اخر من بروتينات متحركة.

والغشاء البلازمي غشاء رقيق، وعندما يصاب بأي تشويه فانه يميل للعودة الى شكله الطبيعي عن طريق الارتداد المرن. واذا ما مزق الغشاء بشكل طفيف فان حوافه تميل للالتقاء مع بعضها اوتوماتيكيا بشكل يعكس قابلية الليبيدات المفسفرة الى التجمع في طبقات منتظمة. على اية حال، فان القوة الميكانيكية للخلايا محدودة، وهي تتقوى في الغالب بواسطة مواد خارجية، اما خلايا النباتات بشكل خاص فتمتاز بوجود جدار خلوي. وتفرز خلايا النباتات الخضراء عديد تسكر ليفي كالسيلولوز (cellulose) في حين يتألف جدار خلايا الفطريات في الغالب من الكيتين (chitin)، كذلك فان من بين المواد التي يحتويها الجدار الخلوي في النباتات اللجنين (lignin) والبكتين (pectin). ويسمح الجدار الخلوي عادة بنفاذية حرة للماء والمواد المذابة، غير ان تشربه باللجنين او الشموع قد يجعله جداراً غير منفذ، مما يسبب موت الخلية. وفي بعض الاحيان تبقى مناطق معينة بدون لجنين تعرف بالثقوب (pits)، وهذه تسمح بالدخول الحر للمواد. وفي معظم النباتات الراقية تكون خلايا نسيج الخشب خالية من المحتويات الخلوية ولا يبقى الا الجدار الخلوي الذي يعمل كآلية للتوصيل الفعال للماء والايونات من الجذور الى الاوراق.

وفي بعض انواع خلايا الكائنات الحية التي تنتمي تقريبا الى كل قبيلة من قبائل النباتات والحيوانات، يتحور الغشاء البلازمي وبعض التراكيب التي تقع اسفله لتكون بروزات تعرف بالاسواط (flagella) والاهداب (cilia)، تلك التي يؤدي تموجها في الغالب الى حركة الخلايا، وهذه على الاقل هي وظيفتها الاولى، اما وجودها في بعض الاوليات والطحالب فأمر معروف، غير أنه يجب ان لا يغيب عن الذهن ان الحيوانات المنوية في الحيوانات الراقية تمتلك الاسواط ايضا. وعلاوة على ذلك، فانه حتى عندما يحول تركيب النسيج دون الحركة النشطة للخلايا فكثيرا ما يلاحظ وجود خلايا مهدبة لتقوم في هذه الحالة بوظيفة اكثر رقيا. وهي ضرورية لاطعام الكثير من المتغذيات بالترشيح (filter - feeders) بها في ذلك الاسماك الصدفية (shellfish) بانواعها المتعددة. وفي الثدييات تبطن الخلايا المهدبة



شكل ١ - ٣

تركيب الهدب او السوط

القصبيات الهوائية (bronchioles) كما تُخرج المادة المخاطية من الرئتين، وهي آلية تنظيفية ذلك لان المخاط يحمل معه جسيمات الغبار التي كانت قد دخلت الرئتين. ومن الملفت للنظر أن احد الآثار السيئة للنيكوتين هو أنه يشل هذه الاهداب.

ولم يظهر المجهر الإلكتروني اية فروق اساسية بين السوط والهدب، اذ يحيط بكل منهما غشاء يكون استمرارا للغشاء البلازمي المحيط بالجزء الرئيسي من الخلية. ويمتد عشرون ليفا (fibers) او خيط محور عصبوني (axonemes) على طول تركيب السوط وهي مرتبة دائما بطريقة متباعدة بغض النظر عن أصل السوط. وفي القطاع العرضي يلاحظ وجود زوج مركزي من الالياف محاطا بتسعة ازواج خارجية. ويبلغ قطر كل ليف حوالي ٢٥ نانومتر وتقع المنطقة الكثيفة الالكترونيات في الخارج (شكل ١ - ٣).

١ - ٧ النواة (The nucleus)

تحتوي الخلايا النشطة جميعها في الحيوانات والنباتات على نواة يحيط بها غشاء توشي ابعاده وخصائصه بقوة بانه تركيب من الليبيد البروتيني. بيد ان بعض صور المجهر الالكتروني للغشاء النووي تدل على وجود ثقب فيه تتراوح اقطارها بين ٥ - ١٠ نانومتر. ويعتقد بان هذه الثقوب تسمح بمرور الجزيئات الكبيرة كالحامض النووي الرايبوزي (RNA) من النواة الى السيتوسول.

ويوجد داخل الغشاء النووي سائل شبه هلامي يتألف في معظمه من الماء، أما محتوياته غير المائية فتضم ٧٠٪ من البروتين، ١٠٪ من الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأكسجين (DNA) كما تضم الليبيدات والحامض النووي الرايبوزي. ولا يمكن رؤية الكروموسومات في الخلايا غير المنقسمة، غير ان الجزء

الاساسي من تركيبها الكيميائي يظل ثابتا دون شك خلال فترة الراحة . ومن الناحية الوراثية فان اهم مادة نووية هي الحامض النووي الرايبوزي منقوص الاكسجين الموجود في الكروموسومات ، اذ انه حامل للمعلومات (الفصل السادس عشر) ، بينما يوفر التركيب الجزيئي للـ DNA التعليمات اللازمة لبناء البروتين الذي تنتجه الخلية ، وهذا هو احد الاسباب لاعتبار النواة مركزا للتنظيم في الخلية ، وتكاد تكون جميع التفاعلات الكيميائية التي تقوم بها الخلية محفزة بالانزيمات التي تتألف جميعها من البروتينات أو عديد الببتيد ، كما يتحدد تركيبها بصورة غير مباشرة بالتركيب المحدد للـ DNA في النواة . لذا تقوم النواة بدور حيوي ، وان كان غير مباشر ، في جميع العمليات البيوكيميائية التي تحدث في الخلية .

ينقل DNA معلوماته اللازمة لبناء البروتين المستقبلي الى الرايبوسومات التي تعدّ الموقع الرئيسي لبناء البروتينات (تصنع بعض البروتينات في النواة ايضا) . ولما كان الـ DNA نفسه لا يغادر الكروموسومات فان الرسالة تنتقل عن طريق مراسل وسيط هو RNA الرسول . ويتألف كل من الحامضين النوويين RNA و DNA من قواعد النيوكليوتيدات (nucleotide bases) المتحدة مع سكر الرايبوز في الـ RNA وسكر الرايبوز منقوص الاكسجين في الـ DNA . وعلاوة على ذلك ، يحتوي كلا الحامضين على مجموعات فوسفاتية تلك التي تكون مشحونة بشحنة سالبة عند الرقم الهيدروجيني الفسيولوجي . وتنجذب الشحنات السالبة على المجموعات الفوسفاتية نحو الشحنات الموجبة الموجودة على بعض البروتينات القاعدية المسماة بالهستونات (histones) الموجودة بالنواة ، ويسمى المعقد الناتج بالبروتينات النووية (nucleoproteins) .

وتحتوي النواة على عدد من الانزيمات غير الموجودة او الموجودة بكميات قليلة في باقي اجزاء الخلية . وتتعلق هذه الانزيمات بشكل خاص ببناء قواعد النيوكليوتيدات

ومادة تدعى بالنيكوتين أميد ادينين ثنائي النيوكليوتيد (NAD) . ان تفاعلات عديدة من تفاعلات الاكسدة والاختزال لا يمكن ان تتم في الخلية ما لم يرافق الانزيم المسؤول عن حدوثها مادة الـ NAD . لذا، تعرف هذه المادة باسم مرافق الانزيم (coenzyme) . وتلعب تفاعلات الاكسدة (نزع الالكترونات من المركبات) دورا متميزا في كيمياء الخلية، وتأتي أهمية الـ NAD لانه كثيرا ما يستقبل الالكترونات التي يتم انتزاعها من المادة المؤكسدة، وسيتم توضيح أهمية هذه العملية في فصل قادم .

وتوضح النواة ايضا الاعتماد المتبادل بين عضيات الخلية . وتزود النواة باقى اجزاء الخلية بالـ NAD وانزيمات مرافقة اخرى وكذلك انواعا مختلفة من الـ RNA . وبالمقابل يصل النواة من السيتوبلازم عدة مواد ايضية (metabolites) بما في ذلك السكاكر والاحماض الامينية، وكذلك يصلها ايضا، وعلى شكل الادينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) ، الطاقة البالغة الضرورة اذا اريد لها ان تقوم بنشاطاتها الرئيسية التي تعد في معظمها مستهلكة للطاقة .

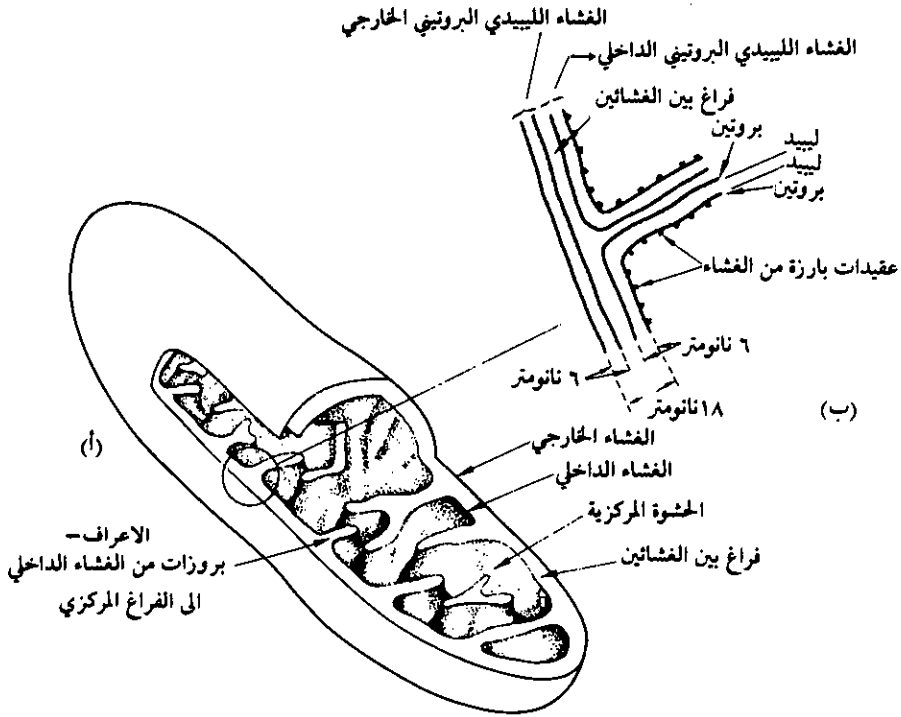
٨ - ١ الميتوكوندريونات (Mitochondria)

تتفاوت هذه الاجسام في مختلف الخلايا تفاوتا كبيرا من حيث الشكل والعدد والحجم . فقد تكون كروية الشكل او مستطيلة، ويختلف الشكل باختلاف نشاطها الايضي . وقد تحتوي الخلية على عدد قليل فقط وقد يصل هذا العدد الى حوالي الالف كما هي الحال في خلية الكبد النشطة . وفي العادة، فانها لا تكاد تظهر تحت المجهر الضوئي، الا ان تركيبها الغشائي المعقد لا يظهر الا تحت المجهر الالكتروني . ويتألف كل ميتوكوندريون من غشائين من اغشية الليبيدات البروتينية، يبرز من الغشاء الداخلي منها اثشاءات او اعراف (cristae) تنطلق الى فجوة مائية مركزية

تعرف بالحشوة (matrix). اما الغشاء الخارجي فلا يحتوي على انشاءات وهو يشكل طبقة محددة للميتوكوندريون. وتقع بين الغشائين الداخلي والخارجي فجوة اخرى تبدو كالفجوة المركزية شفافة تحت المجهر الالكتروني ولعلها تكون مائية ايضا (الشكل ١ - ٤).

ويختلف الغشاء الخارجي للميتوكوندريون كثيرا عن الغشاء الداخلي من حيث التركيب والوظيفة. وعلى خلاف الغشاء الداخلي الذي لا يسمح بالنفاذية الا للجزيئات الصغيرة نسبيا وبصورة اختيارية، فان الغشاء الخارجي يسمح بنفاذية المواد التي يقل وزنها الجزيئي عن ١٠٠٠٠ دالتون. ويفتقر الغشاء الخارجي الى معظم الانزيمات المرتبطة بالغشاء الداخلي. وتحتوى الفجوة بين الغشائين على بعض الانزيمات، ومن ابرزها انزيم ادينيل كاينيز (adenylate kinase)، وهو كثيرا ما يشارك في التفاعلات المتعلقة بالتنظيم الايضي (metabolic control) (الفصل الثالث عشر).

وتمتلئ الحشوة المركزية للميتوكوندريون بمادة هلامية تحتوي على ٤٠ - ٥٠٪ من البروتين كما تحتوي على الـ DNA والرايبوسومات. وهكذا يستطيع الميتوكوندريون على الأرجح بناء بعض بروتيناته بدون تدخل النواة. وتتضمن الانزيمات الموجودة في الحشوة كثيرا من تلك التي تدخل في حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل (TCA) (الفصل التاسع) وجميع الانزيمات الداخلة في اكسدة الاحماض الدهنية (الفصل العاشر)، وكذلك انزيم جلوتاميت دي هيدروجينيز (glutamate dehydrogenase) الذي يلعب دورا فريدا في ايض الاحماض الامينية (الفصل الخامس عشر).



شكل ١ - ٤

تمثيل تخطيطي للميتوكوندريون (أ) مع قطاع يوضح التركيب الداخلي و(ب) قد تم تكبيره ليوضح تفاصيل الغشائين الخارجي والداخلي.

وتحت الظروف الهوائية، فإن البيروفيت (pyruvate) الذي ينتجه السيتوسول عن طريق هدم الكربوهيدرات يجد سبيله الى الغشاء الداخلي للميتوكوندريون حيث يتغير الى مركب هام يحتوي على الاسيتيت (acetate) ويسمى الاسيتيل مرافق انزيم أ (acetyl coenzyme A). وبالمثل فإن الاحماض الدهنية المتحررة من الدهون عن طريق عمليات التحليل المائي في السيتوسول، تخترق الغشاء الخارجي للميتوكوندريون، ثم تعبر الغشاء الداخلي بعد اتحادها مع حامل. يلي ذلك تحطم هذه

الاحماض بواسطة الانزيمات الموجودة في الفجوة المركزية منتجة الاسيتيت مرة اخرى على شكل الاسيتيل مرافق انزيم أ.

وهناك مجموعة من الانزيمات الموجودة غالبا في المحلول المائي في الفجوة المركزية (وان كان احدها على الاقل يرتبط ارتباطا وثيقا بالغشاء الداخلي)، وتقوم باكسدة الاسيتيل مرافق انزيم أ، الى ثاني اكسيد الكربون والماء. وتحدث هذه الانزيمات سلسلة من التفاعلات التي تعرف بصورة جماعية باسم حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل (TCA) (الفصل التاسع)، وهي حلقة هامة لانه ينتج عنها اختزال حامل الالكترونات NAD الذي تطرقنا اليه في الجزء (١ - ٧). ان الالكترونات التي تختزل الـ NAD تنشأ بصورة غير مباشرة من جزء الاسيتيل الموجود في الاسيتيل مرافق انزيم أ وبصورة غير مباشرة من الكربوهيدرات والدهون. ويمكن القول ان الـ NAD المختزل والمتكون في الميتوكوندريون هو القوة الدافعة الرئيسية في الخلية، لانه ينقل الالكترونات الى سلسلة خاصة من حاملات الالكترونات المتوضعة في الغشاء الداخلي. وتؤدي حركة الالكترونات في هذه الحاملات الى توليد ATP عن طريق تفاعلات تعرف بالفسفرة التأكسدية (oxidative phosphorylation) (الفصل الثامن) ولما كانت معظم جزيئات ATP في الخلية تنتج بهذه الطريقة، فقد سمي الميتوكوندريون وبصورة مناسبة باسم "بيت الطاقة" (power house) في الخلية.

ويعدّ الغشاء الداخلي للميتوكوندريون مثالا ممتازا على التركيب دقيق التنظيم وهو الذي يعطيه تصميمه القدرة على اداء وظائف محددة. ويتركب هذا الغشاء من نظام من الليبيدات المفسفرة والبروتينات التركيبية التي تحتوي على احماض امينية غنية بالمجموعات الجانبية غير المستقطبة. وهذه ترتبط ارتباطا مهلهلا مع الاجزاء غير المستقطبة في الليبيدات. وهناك اربعة معقدات من الليبيدات المفسفرة والبروتينات

(phospholipoprotein complexes) المعروفة بالجسيمات الناقلة للالكترونات ١ و٢ و٣ و٤ (electron transport particles I, II, III and IV) (الفصل الثامن) وهي التي ترتبط ارتباطا وثيقا مع بعضها في غشاء الميتوكوندريون الداخلي. ان الالكترونات المشتقة اصلا من جزء الاسيتيل الموجود في الاسيتيل مرافق انزيم أتمر بصورة منتظمة من جسيم الى آخر بحيث تهبط الالكترونات من مستوى عالٍ إلى مستوى اقل، وعندما يتم ذلك تلتقط الطاقة المتحررة لتستخدم في بناء جزيئات ATP. وعندما تصل الالكترونات الى جسيم ٤ تتحد مع الاكسجين الجزيئي وايونات الهيدروجين لتنتج الماء.

١ - ٩ البلاستيدات الخضراء (Chloroplasts)

تعدّ البلاستيدات الخضراء موضعا لاهم التفاعلات البيوكيميائية حيث تحتوي على الآلية اللازمة لالتقاط الطاقة الضوئية وتحويلها الى طاقة كيميائية. والى حد ما، تكون الطاقة الكيميائية على شكل ATP، غير ان هناك طاقة مخزنة اخرى تنشأ لتعمل في النهاية على اختزال ثاني اكسيد الكربون الى السكاكر. وتعمل السكاكر والمواد المشتقة منها بادیء ذی بدء بمثابة وقود لتسيير العمليات الحيوية في النباتات، الا انه يجب ان لا ننسى بان جميع الحيوانات في خاتمة المطاف تعتمد في وجودها على النباتات.

وفي الخلايا الخضراء للنباتات، كثيرا ما تكون البلاستيدات الخضراء اكبر وابرز العضيات المميزة. وقد تحتوي الخلية الواحدة على واحدة او عدد قليل من البلاستيدات الخضراء، الا انها قد تصل الى مائة او اكثر في عديد من الحالات. وشأنها شأن الميتوكوندريونات فموقعها ليس محددًا بدقة، بل انها كثيرا ما تنتقل داخل الخلية. وتختلف في حجمها وشكلها باختلاف الانواع الموجودة فيها ولا سيما في

الطحالب. اما في النباتات الراقية فيتراوح سمكها عادة ما بين ٥.٠ و ٢ مايكرومتر وقد يصل قطرها الى ١٠ مايكرومتر. واذا ما اخذنا الوزن الجاف بعين الاعتبار، فان حوالي ٥٠٪ من البلاستيدة الخضراء يتكون من البروتين و ٣٥٪ من انواع مختلفة من الليبيدات و ٧٪ من الصبغات. وتحتوي الصبغات (باستثناء بكتيريا التركيب الضوئي) على كلوروفيل أ في جميع الحالات تقريبا، غير ان طبيعة ومقادير الصبغات المساعدة يختلف كثيرا في الكائنات الحية المتتمية الى مختلف اجزاء المملكة النباتية.

وبلاستيدات الخضراء، مثلها في ذلك كمثل معظم العضيات الخلوية، تتألف من اغشية الليبيدات البروتينية. وفي النباتات الراقية (تترتب في الطحالب على هيئة صفائح lamellae) تتراكم هذه الاغشية على هيئة اشبه ما تكون بكومة من قطع العملة لتكون اجزاء البلاستيدات الخضراء المسماة بالجرانا (grana). وعندما يصيب الضوء البلاستيدات الخضراء تبدأ سلسلة من التفاعلات تؤدي الى انتاج الـ ATP والقوة المختزلة، وهذه الاخيرة في الواقع ليست NAD مختزلا بل هي NAD مفسفر ومختزل يعرف باسم النيكوتين اميد ادينين ثنائي النيوكليوتيد المفسفر المختزل (NADPH). ويزود الـ ATP والـ NADPH بدورهما الطاقة اللازمة لتسيير ما يجب النظر اليه على انه اهم عملية بنائية في الطبيعة، تلك هي تحويل ثاني اكسيد الكربون الى سكاكر. وعلاوة على ذلك فان السكاكر الناتجة من عملية التركيب الضوئي ومشتقاتها توفر الهيكل الكربوني اللازم لبناء معظم المكونات الرئيسية في النبات.

وترتبط الانزيمات المسؤولة عن التقاط الطاقة الضوئية وتحويلها الى طاقة ATP و NADPH ارتباطا وثيقا أو كليا مع اغشية الجرانا. ومن ناحية اخرى فان الانزيمات المسؤولة عن اختزال ثاني اكسيد الكربون موجودة في النسيج المائي للبلاستيدات

الخضراء. اما التفاعلات المعروفة بالتفاعلات الضوئية والمظلمة في التركيب الضوئي فستتطرق اليها في الفصل الرابع عشر.

١ - ١٠ الشبكة الاندوبلازمية والمحتويات المرتبطة بها

(The endoplasmic reticulum and associated inclusions)

تتكون اغشية الشبكة الاندوبلازمية، وعلى غرار الاغشية الخلوية الاخرى، تتكون على الأرجح من طبقات مزدوجة من الليبيدات البروتينية (الجزء ٢ - ٦). وفي بعض الخلايا يتصل الغشاء النووي باغشية الشبكة الاندوبلازمية المجاورة وتظهر بعض اجزاء الشبكة احيانا على هيئة انبيبات، تنتفخ بعض الشيء من الداخل حيث يفترض وجود طبقة الليبيد الداخلية.

وفي بعض مناطق الخلية، يرتبط باغشية الشبكة الاندوبلازمية جسيمات كروية يبلغ قطرها حوالي ٢٠ نانومتر. وتحتوي هذه الجسيمات المعروفة بالرايبوسومات على بعض الليبيدات المفسفرة، الا انها تتألف بشكل رئيسي من البروتين والحامض النووي الرايبوزي. وكما ذكرنا سابقا ينتقل RNA الرسول من النواة الى الرايبوسومات عبر السيتوسول حيث تحمل رموز الرسالة. وباشراك عدد آخر من مكونات السيتوبلازم بها فيه طاقة الـ ATP، تصطف الاحماض الامينية بترتيب يمليه تركيب RNA الرسول، ومن ثم وفي النهاية يمليه تركيب الحامض النووي الرايبوزي منقوص الاكسجين في النواة.

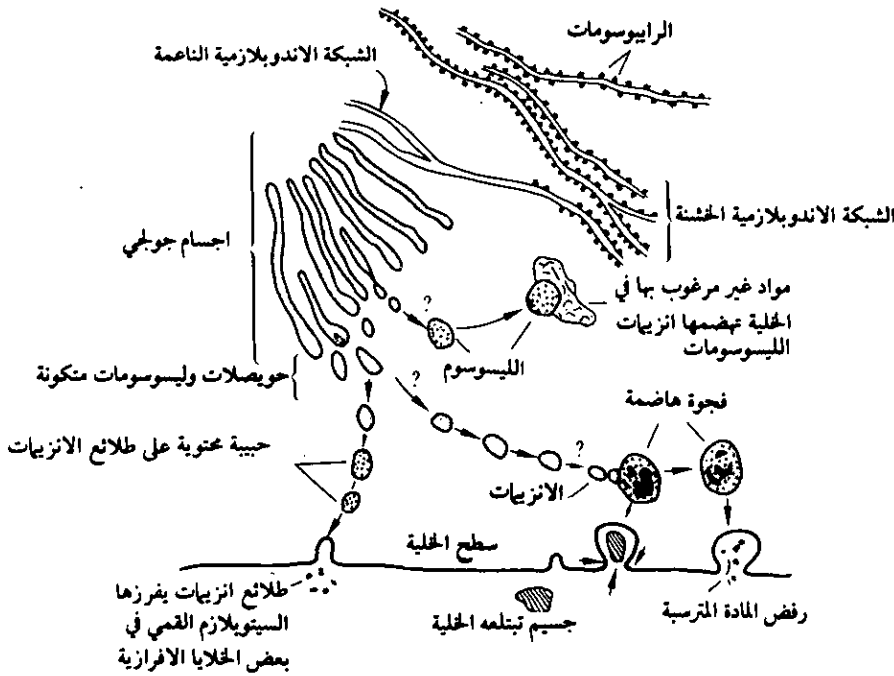
وتفتقر بعض مناطق الشبكة الاندوبلازمية الى الرايبوسومات ولذا فانها تظهر وكأنها ذات سطح املس (الشكل ١ - ٥). ومن المحتمل ان بناء ليبيدات الخلية يتم

في هذه المناطق ، اذ يتم بناء الستيرويدات والليبيدات المفسفرة والاحماض الدهنية من مولدات ايسط . وقد يتم هذا البناء في جو يمتاز بدرجة كبيرة من اللااستقطاب .

وبالاضافة الى وظائفها البنائية (بناء البروتينات والليبيدات) ، تخزن الشبكة الاندوبلازمية الانزيمات بشكلها غير النشط . وفي بعض الخلايا - وبخاصة تلك التي تؤدي وظيفة رئيسية في الافراز - توجد تركيبات متطورة جدا تدعى باجسام جولجي (Golgi bodies) (الشكل ١ - ٥) . وتظهر هذه الاجسام في صور المجهر الالكتروني وكأنها قطع من الشبكة الاندوبلازمية الناعمة التي تترتب على هيئة حزم . وهنا توجد مولدات الانزيمات غير النشطة المعروفة بطلائع الانزيمات او الزيموجينات (zymogens) والتي تتجمع في فجوات يعتقد ان منشأ جذرها من الشبكة الاندوبلازمية . وفي البنكرياس على سبيل المثال ، تخزن طلائع الانزيمات المعروفة بالترسينوجين (trypsinogen) والكيموترسينوجين (chymotrypsinogen) في حويصلات . وبعد مغادرتها الخلية ، تتحول هذه الطلائع لتصبح انزيمات نشطة تعرف بالترسين (trypsin) والكيموترسين (chymotrypsin) .

وهناك موقع آخر ل تخزين الانزيمات موجود خصيصا في الخلايا الاكولة (phagocytic cells) (على سبيل المثال كريات الدم البيضاء) ، وهو على شكل حويصلات تدعى بالليسوسومات . وقد اكتشفها دى دوف (C. De Duve) في كيسة ميتوكوندريونات خفيفة (light mitochondria) ناتجة عن التمثيخ وسرعان ما تبين انها تحتوي على عدد من الانزيمات ذات الرقم الهيدروجيني المثالي المنخفض منها انزيم الفوسفاتيز الحامضي (acid phosphatase) والانزيم المحلل لل RNA (RNAase) والانزيم المحلل لل DNA (DNA ase) . وفيما بعد ، تم تمييز ما يزيد على ثلاثين انزيم في الليسوسومات بما فيها الانزيم المحلل للبروتينات المعروف بالكاثبسين د (cathepsin D) والعديد من الانزيمات المحللة للجلايكوسيدات

(glycosidases) . وتستطيع هذه الانزيمات ان تحطم تقريبا معظم الجزيئات الكبيرة الخلوية . وهكذا يتضح ان أي تلف يلحق بالغشاء المكون لحويصلة الليسوسوم سيؤدي الى اتلاف الخلية . وفي الحقيقة ، يؤدي انطلاق هذه الانزيمات الى موت الخلية الناتج عن التحليل الذاتي (autolysis) كسبب رئيسي . وخلال فترة الحياة تستطيع الليسوسومات ان تلتقط وان تحطم الجزيئات الكبيرة الغريبة ذات القدرة السمية ، وهذه العملية اشبه ما تكون بعملية الالتهام الاميبي (amoeboid ingestion) أو عملية البلعمة (phagocytic action) .



شكل ١ - ٥

العلاقة المحتملة بين الشبكة الاندوبلازمية الناعمة والخشنة وبعض الاجسام المرتبطة بها في مختلف الخلايا .

وكما هي الحال بالنسبة لمعظم البروتينات الأخرى في الخلية، يتم بناء انزيمات الليسوسومات في الرايوسومات ثم تنتقل عبر انبيبات الشبكة الاندوبلازمية الى منطقة اجسام جولجي حيث يتم تركيزها في حويصلات ليسوسومية . وفي حين يمتلك الهيدروكورتيزون القدرة على تثبيت أغشية الليسوسومات، نجد ان بعض السموم البكتيرية والضوء فوق البنفسجي يضعف الغشاء ويجعله اكثر قابلية للتسريب. ولا داعي للقول ان هناك قدرا من التخمين حول دور الليسوسومات في وظائف اعضاء الجسم وامراضه بما في ذلك ظاهرة الهرم . وبالإضافة الى قدرتها على تنظيف الخلية من المواد الغريبة تلعب الليسوسومات دوراً هاماً في بعض اشكال الهضم خارج الخلية، فعلى سبيل المثال، قد تشارك انزيمات الليسوسومات في اختفاء ذبول أبي ذنبية (tadpole) والذي يتم اثناء عملية التحول (metamorphosis) في الضفدعة .

وعلى ما يبدو، فان التأثيرات المرضية لكل من السيليكا (silica) والاسبستوس تعود الى قدرة جسيمات هذه المعادن على تحطيم اغشية الليسوسومات . وثمة ادلة لا يستهان بها على وجود مشاركة غير طبيعية لانزيمات الليسوسومات في حالات آلام المفاصل، ذلك لان السائل السينوفي (synovial fluid) الروماتيزمي يحتوي على مقادير اكثر من الكميات العادية لهذه الانزيمات . ولقد قيل ان انطلاق انزيمات الليسوسومات من الخلايا الواقعة قرب الغضروف المفصلي قد تكون عاملاً رئيسياً في تآكله، وان كان من غير المحتمل ان تكون قابلية غشاء الليسوسوم للتسريب السبب الرئيسي للحالة الروماتيزمية .

١ - ١١ الفجوات الخلوية والتونوبلاست والسييتوسول

(Cell vacuoles, the tonoplast and the cytosol)

يحتوي العديد من الخلايا النباتية على فجوات يحيط بها غشاء يعرف

بالتونوبلاست (tonoplast) . ولهذا الغشاء تركيب مشابه لتركيب الغشاء البلازمي ، وفي الواقع ، فانه قد ينشأ منه بواسطة عملية انغماد (invagination) . وتخزن الخلايا النباتية في فجواتها الماء والايونات والمواد الغذائية كالسكاكر الذائبة . كما انها قد تعمل كمخزن للفضلات الخلوية الضارة . والتونوبلاست ، شأنه في ذلك شأن الغشاء البلازمي ، غشاء له خاصية النفاذية الاختيارية ، الا انه وكما يبدو فان له آلية اكثر تطورا فيما يتعلق بامتصاص بعض الايونات والاحتفاظ بها .

والسيتوسول هو الوسط المائي الذي يوجد بين العضيات الداخلية في الخلية . وهكذا ، واذا ما افترضنا عدم حدوث تحطم في العضيات ، فان السيتوسول هو السائل المتبقي عند ازالة جميع العضيات من الخلية . وعلى سبيل التقريب انه السائل الطافي في كسرة الميكروسومات (الجزء ١ - ٥) ، وان كان هذا السائل يحتوي على بعض الرايبوسومات ايضا . وكثيرا ما يكون غنيا بالبروتينات الذائبة (اي التي لا ترتبط بالاغشية) . وتصل نسبة البروتينات الخلوية التي تسترد في هذه الكسرة بعد التخميض الى ما بين ٢٥ - ٥٠٪ في خلايا الاوراق في النبات وفي خلايا الكبد في الحيوان . وفي العديد من الخلايا يحتوي السيتوسول على جسيمات معلقة من المواد الكربوهيدراتية المختزنة مثل الجلايكوجين في الخلايا الحيوانية والنشاء في النباتات .

ويحتوي الجدول ١ - ١ على بعض المسارات البيولوجية الهامة التي يوجد معظم او جميع انزيماتها في السيتوسول . وخاصة مسارات عملية التحليل الجلايكولي (glycolysis) (الفصل الحادي عشر) وتوليد الجلوكوز (gluconeogenesis) (الفصل الثاني عشر) اللذين يتم فيهما تحطيم السكاكر الى البيروفيت واعادة بناء البيروفيت الى سكاكر على التوالي . كما يتم في السيتوسول عملية التحليل المائي للدهون (الفصل العاشر) والتحولات المتبادلة للسكاكر في حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة (pentose phosphate pathway) .

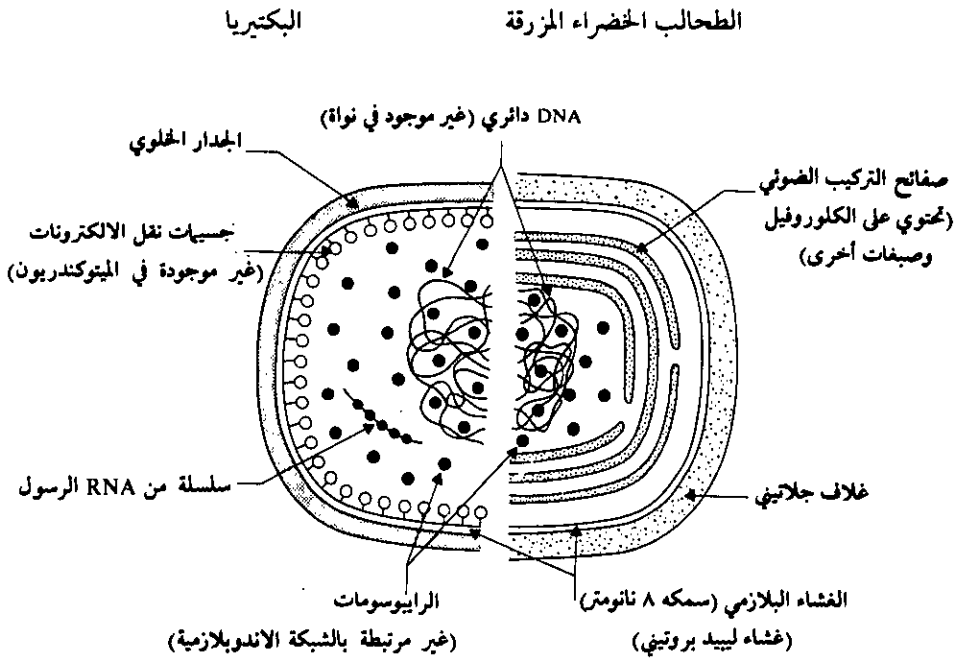
ان الوصف العام السالف لتركيب الخلايا كان معنيا بالدرجة الاولى بالخلايا ذات النواة المحددة والتي يحيط بها غشاء نووي . وتسمى خلايا النباتات والحيوانات بالخلايا حقيقية النواة (eukaryotes) . اما الكائنات البدائية كالبكتيريا والطحالب الخضراء المزرقة (والمايكوبلازومات mycoplasmas) فهي على العموم اصغر كثيرا كما ان كروموسوماتها لا يفصلها بوضوح عن السيتوسول أي غشاء نووي (شكل ١ - ٦) ، وتسمى هذه الكائنات بالبدائيات (prokaryotes) لتمييزها عن الكائنات الحية ذات العضيات الخلوية الاكثر تعقيدا .

ومن بين الانواع المتعددة والمختلفة التي تنتمي الى البدائيات - بما فيها مختلف انواع البكتيريا والطحالب الخضراء المزرقة - انواع قادرة على القيام بعملية التركيب الضوئي . في حين نجد ان بعض الانواع الاخرى غير ذاتية التغذية (heterotrophic) تحصل على اغذيتها العضوية جاهزة من التربة او الماء ، او من كائنات حية اخرى تتطفل عليها .

وخلايا البدائيات اصغر بكثير من معظم الخلايا حقيقية النواة . ومن اكثر انواع البكتيريا دراسة وتمحيصا تلك المعروفة بـ أ . كولاي (E. coli) ، نجد ان حجمها ، على سبيل المثال ، يقارب حجم الميتوكوندريون في خلايا الثدييات (٨ × ٢ مايكرومتر) . ولذلك يتضح ان تركيبها الخلوى الدقيق يختلف عن طبيعة ذلك الذي يشاهد في الخلايا حقيقية النواة .

ولخلايا البدائيات غشاء بلازمي يتركب من الليبيدات البروتينية ، ويحيط به عادة جدار خلوي يكون جلاتينيا في الطحالب الخضراء المزرقة ، غير انه ، وبشكل

عام، اكثر صلابة في البكتيريا. وتحتوي الخلايا في العديد من البدائيات على كروموسوم واحد او اكثر يتكون من جديلة دائرية مزدوجة من الحامض النووي الرايبوزي منقوص الاكسجين.



شكل ١ - ٦

التركيب العام لخلايا البدائيات

وفي أ. كولاى يكون طولها حوالي ١٢ نانومتر اذا ما تم سحبها بحيث تصبح مستقيمة. والرايبوسومات في خلايا الاوليات اصغر نوعا ما من مثيلاتها في الحيوانات والنباتات، وتبدو وكأنها موزعة بحرية في السيتوسول الذي لا يحتوي على شبكة اندوبلازمية.

وتفتقر خلايا البدائيات الى الميتوكوندريونات، غير ان الانواع التي تتنفس تنفسا هوائيا تحتوي على جسيمات نقل الالكترونات المشابهة لتلك الموجودة في ميتوكوندريونات الخلايا حقيقية النواة، لكنها توجد في السيتوسول. وفي بعض الانواع (أ. كولاي على سبيل المثال) ترتبط هذه الجسيمات بالوجه الداخلي من الغشاء البلازمي (شكل ١ - ٦).

وتسمى الطحالب الخضراء المزرقه بهذا الاسم بسبب الصبغة الموجودة في اغشية التركيب الضوئي فيها، وهي اغشية ابسط من تلك الموجودة في البلاستيدات الخضراء في النباتات. وبالرغم من هذا، فان صبغات التركيب الضوئي موجودة في الصفائح الغشائية.

ومن ابرز الملامح البيوكيميائية والفسيولوجية للخلايا حقيقية النواة التشابه العام في العديد من وظائفها الاساسية. وينطبق هذا بقدر مساو على خلايا البدائيات. وفي الواقع، انها حقيقة ملفتة للنظر ان الكثير من معرفتنا عن بيوكيمياء النباتات والحيوانات الراقية نابع من الدراسات التي اجريت اساسا على الكائنات الحية البسيطة مثل أ. كولاي.

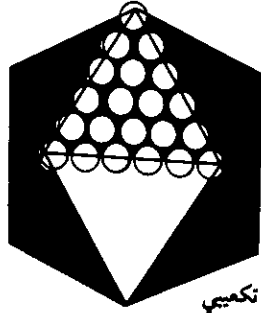
١٣ - ١ الفيروسات (Viruses)

لا يمكننا تعريف الفيروسات بأنها كائنات حية محددة المعالم وذلك لاعتمادها الكلي على خلايا العائل التي تزودها بالطاقة وبالمولدات اللازمة لبناء بروتيناتها واحماضها النووية. ومن ناحية بيوكيميائية، فمن الواضح انها ترتبط بالكائنات الحية من حيث أن مكوناتها التركيبية مشابهة كيميائيا لتلك الموجودة في خلايا البدائيات والخلايا حقيقية النواة.

والفيروسات ابسط تركيباً حتى من خلية البكتيريا . ويتراوح حجم معظمها بين ١٠ - ٢٠٠ نانومتر. وتتكون من مركز من الاحماض النووية، التي قد تكون DNA او RNA ، يحيط به غلاف من البروتين. وتتفاوت المقادير النسبية للاحماض النووية والبروتين، غير ان الحامض النووي يشكل عادة ما بين ٢٠ - ٤٠٪ من الكتلة. وفي الحالات البسيطة، قد يتكون الغلاف البروتيني من نوع جزيئي واحد فقط، ولكن في الفيروسات الاكثر تعقيداً، مثل آكل البكتيريا T-2 (Bacteriophage T-2)، فقد تحتوي على ما يصل الى ١٥ نوعاً مختلفاً من البروتينات المحيطة بالمركز المتكون من الحامض النووي.

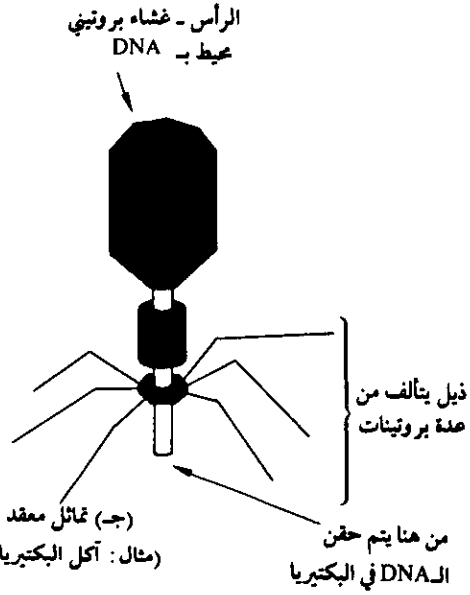
ولا تتضاعف الفيروسات الا داخل خلايا عائلها، اذ تسيطر على آلية خلية العائل لتزودها بالطاقة وجميع العوامل المرافقة الاخرى اللازمة لتضاعفها. ويمكن ان نعدّها بديلاً عن رسالة تقوم بنسخ بروتين الفيروس بدلا من الرسالة الطبيعية التي تصل الى الرايبوسومات. وعلاوة على ذلك، فانها تستخدم النيوكليوتيدات والمواد الاخرى الموجودة داخل الخلية لغرض بناء المزيد من جزيئات الحامض النووي للفيروس. وفي لحظة العدوى يزيل الفيروس غلافه البروتيني ويبقى الحامض النووي وحده قادراً على العدوى. وهكذا فان قواعد الحامض النووي للفيروس يجب ان توفر جميع المعلومات اللازمة للتضاعف. وبمعنى آخر، فان الغلاف البروتيني لا يتكون من الانزيمات الضرورية لعملية التضاعف.

ومن ناحية الشكل الهندسي، يوجد ثلاثة انواع من الفيروسات، يظهر بعضها تماثلاً تكعيبياً (cubic symmetry) وبعضها الآخر تماثلاً لولبياً (helical symmetry)، في حين يظهر النوع الثالث تماثلاً معقداً (complex symmetry) ويوضح الشكل (١ - ٧) امثلة لكل منها. وكثيراً ما تبني فيروسات التماثل التكعبي على نمط الجسم ذي العشرين وجهاً (icosahedron) وتكون وحدات البروتين



جسم ذو عشرين وجهاً مع ترتيب
واحد محتمل للكابسومات موضح بالمركز.
هناك ترتيبات أخرى معروفة

(أ) تمثيل تكعيبي
(مثال: ادينوفيروس)



شكل ١ - ٧ تركيب الفيروسات

الفرعية او الكابسومرات (Capsomers) مرتبة على نمط هندسي لكل وجه من اوجھها. اما فيروسات التمثال اللولي فان لها مركزا من الحامض النووي تنظم حوله كابسومرات البروتين ايضا. ولقد تم دراسة تركيب احد فيروسات هذا النوع وهو فيروس تبرقش التبغ (tobacco mosaic virus) دراسة واسعة، وثبت انه سلسلة من RNA تحيط بها سلسلة من الكابسومرات المستطيلة.

اما آكل البكتيريا T-2، الذي يظهر تماثلا معقدا، فانه يعدي خلايا أ. كولاي. وبالرغم من تعقيد البالغ فان البروتينات المقترنة بال-DNA فيه لا تقوم على الارجح بدور في عملية العدوى، لان اقل من ٣٪ من البروتين يدخل الخلية. وعلى الارجح يقوم البروتين بدور واق كما يثبت ال-DNA بشكله النشط بيولوجيا. وعلاوة على ذلك، فان تركيبه يوحي بوضوح ان البروتينات الموجودة في المنطقة الضيقة تحت الرأس وفوق الصفيحة القاعدية تعمل كآلية اندفاع او اطلاق تساعد ال-DNA على دخول الخلية.

وقد يكون الحامض النووي في الفيروس على شكل DNA او RNA وتكاثر الفيروسات الحيوانية المحتوية على DNA في انوية خلايا عائلها، بينما تتكاثر تلك المحتوية على RNA في السيتوبلازم. وتحتوي معظم الفيروسات النباتية على مركز من ال-RNA، وهو سلسلة منفردة وقد يشغل مركز الجسم ذو العشرين وجه (icosahedron) (او تركيب مشابه) او قد يكون سلسلة منتظمة مغلقة بكابسومرات البروتين (شكل ١ - ٧، ب).

الفصل الثاني

ليبيدات الخلية

Cell Lipids

يمكن تعريف الليبيدات بأنها تلك المواد المستخلصة من الخلايا أو الأنسجة أو الأعضاء بواسطة الغليان المستمر (refluxing) باستخدام الايثر البترولي (petroleum ether) أو الهكسان (hexane) أو ثنائي إيثيل الإيثر (diethyl ether). وقد تبين أن المواد الموجودة في المستخلص غير متجانسة كيميائياً، فهي تنتمي إلى عدة عائلات كيميائية مختلفة، فبعضها عبارة عن استرات تحتوي على كحول فقط متحداً مع أحماض كربوكسيلية، بينما يتكون بعضها الآخر من استرات تحتوي على حامض الفوسفوريك والكربوكسيليك في حين نجد أن بعضها لا ينتمي إلى الاسترات إطلاقاً. وفي الحقيقة يمكن تمييز الليبيدات أكثر باستخدام الخواص الفيزيائية لذوبانها في بعض المحاليل مقارنة بدراسة تركيبها الكيميائي. ومن الناحية البيولوجية تؤدي الليبيدات عدداً من الوظائف المختلفة، فمنها ما يكون أساساً على شكل مخزون وظيفته الأصلية العمل كمصادر للطاقة لعمليات البناء في الخلية. والليبيدات الأخرى هي التركيبية والتي تمثل جزءاً مكملًا لأغشية الليبيدات البروتينية، في حين يؤدي بعضها الآخر أدواراً وظيفية كتلك التي تعمل كهرمونات في الحيوانات وكصبغات التركيب الضوئي في النباتات. ويبين لنا الجدول (١-٢) قائمة ببعض المجموعات الرئيسية للدهون ووظائفها الأساسية.

وستتطرق في هذا الفصل الى تركيب مركبات مثلة لأنواع الليبيدات، وكذلك الى تركيب الأحماض الدهنية التي تدخل في تركيب بعضها. وفي نهاية هذا الفصل لمحة عن اثنتين من الطرق الرئيسية (techniques) المستخدمة في فصل الجليسريدات أو الأحماض الدهنية.

جدول ٢ - ١

تصنيف الليبيدات ووظائفها

١ - الاسترات البسيطة (Simple esters)

أ - الشموع (waxes) : استرات محتوية على كحول أحادي الهيدروكسيل، وغالباً ما تؤدي وظيفة الحماية. ومن امثلتها شمع النحل والشموع الموجودة في طبقة البشرة في الورقة.

ب - الزيوت والدهون (oils and fats) : استرات تحتوي على كحول ثلاثي الهيدروكسيل (جليسرول). وهي في معظمها ليبيدات تخزينية، وكمياً تمثل المكونات الرئيسية في مستخلص الايثر البترولي لمعظم الأنسجة.

٢ - استرات مفسفرة (Phosphate esters)

أ - الجليسريدات المفسفرة (phosphoglycerides) : استرات محتوية على جليسرول، فوسفات، أحماض كربوكسيلية وقاعدة نيتروجينية. وتدخل في تكوين أغشية الليبيدات البروتينية، ومن امثلتها الليسيثين (lecithin).

ب - الليبيدات السفينجية (sphingolipids) : اميدات محتوية على كحولات أمينية ذات سلاسل طويلة وتدخل في تكوين أغشية الليبيدات البروتينية.

١ - تحتوي الليبيدات السفينجية الميلينية (sphingomyelins) أيضاً على قاعدة وعلى فوسفات.

٢ - تحتوي السيربروسيدات (cerebrosides) على أحادي السكر.

٣ - تحتوي الجانجليوسيدات (gangliosides) على عدد من السكريات .

٣ - الليبيدات غير القابلة للتصبن (Non - saponifiable lipids)

أ - الستيرويدات (steroids) : تتركب بشكل أساسي من نواة فينانثرين البنتان الحلقي (cyclopentanophenanthrene) ، وتدخل في تركيب الأغشية ، وفوائد وظيفية مثل الهرمونات الجنسية والجلوكوكورتيكويدات (glucocorticoids) والكورتيكويدات المعدنية (mineral corticoids) وأحماض عصارة الصفراء .

ب - البروستاجلاندينات (prostaglandins) : مشتقات حلقة من حامض اللينوليك (linoleic acid) وهي الليبيدات وظيفية حيث تلعب دوراً في عملية الأيض كهرمونات موضعية .

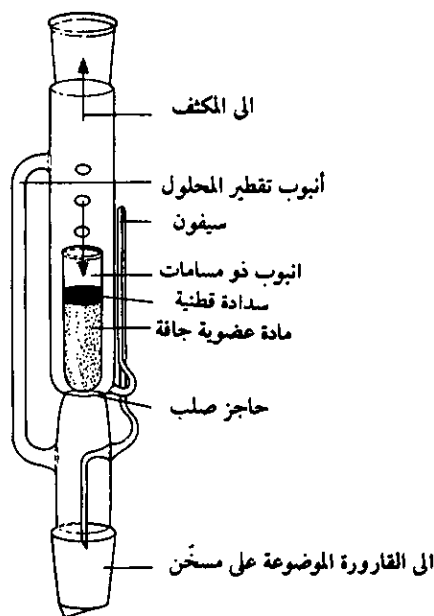
جـ - الكاروتينيدات (carotenoids) : سلاسل طويلة من الهيدروكربونات (hydrocarbons) غير المشبعة ومشتقاتها الهيدروكسيلية . وهي تقوم بامتصاص الضوء ، كما تؤدي وظائف حماية في أوراق النبات .

٢ - ١ ثلاثي الجليسريد والأحماض الدهنية

(Triglycerides and fatty acids)

تعدّ الدهون والزيوت الصالحة للأكل (edible fats and oils) من أكثر أنواع الليبيدات المعروفة ، وهي تحتوي على ثلاثي الجليسريد كجزء من أهم مكوناتها الرئيسية . وكذلك فهي تشكل المواد الرئيسية التي يمكن استخلاصها باستعمال الايثر البترولي من المنتجات النباتية والحيوانية . وهي أيضاً ذات أهمية خاصة كمصدر للطاقة (تشكل الليبيدات حوالي ٢٠٪ من وزن جسم الإنسان) ، غير أنها لا تعدّ من المكونات الرئيسية لأغشية الليبيدات البروتينية (الجدول ٢-٣) . وغالباً ما تحتزن في مناطق متخصصة في أجسام الحيوانات تعرف بإسم النسيج الدهني (adipose tissue) .

ومن بين طرق الاستخلاص المستمر المعروفة لليبيدات تلك التي صمّمها سوكهلت (Soxhlet) والتي يبيّن الشكل (١-٢) توضيحاً لمبادئها. يوضع النسيج المجفف في أنبوب ذي مسامات يسمح بمرور المحلول (Parchment thimble) حيث يتقطر الايثر البترولي أو الهكسان إلى محتويات هذا الأنبوب باستمرار ثم يعود ثانية عند امتلاء الأنبوب إلى القارورة حيث تتجمع الليبيدات غير المتطايرة.

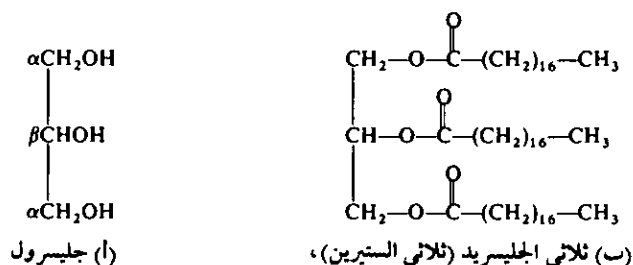


شكل ١ - ٢

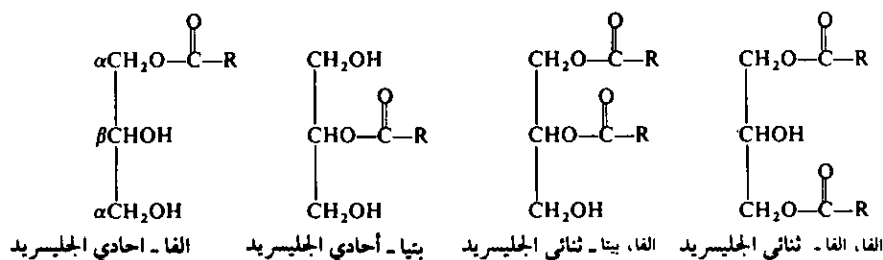
رسم تخطيطي يمثل جهاز سوكهلت لاستخلاص الدهون

ويجب التمييز بين الدهون والزيوت الصالحة للأكل من جهة، وزيوت الهيدروكربونات من جهة أخرى. فالزيوت والدهون الصالحة للأكل استرات تتكون من اتحاد الأحماض الكربوكسيلية مع الكحول ثلاثي الهيدروكسيل المعروف بالجليسرول (الشكل ٢ - ٢، أ). وتستطيع كل مجموعة من مجموعات الهيدروكسيل

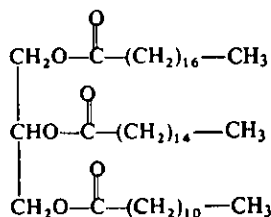
الثلاثية للجليسرول أن تكون إستراً عن طريق تفاعلها مع مجموعة الكربوكسيل لأحد الأحماض. وبالرغم من وجود أحادي الجليسيريد وثنائي الجليسيريد، فإن الأغذية المخترنة الرئيسية توجد على شكل ثلاثي الجليسيريدات. (ان التعبير الصحيح لثلاثي الجليسيريد هو ثلاثي أسيل الجليسرول - triacyl glycerol - إلا أن التعبير



(ب) ثلاثي الجليسيريد (ثلاثي الستيرين)،
تكوّن كل مجموعة من مجموعات الهيدروكسيل
في الجليسرول إستراً مع حمض الستريك



(ج) أحادي وثنائي الجليسيريدات



(د) ثلاثي جليسيريد مختلط. في هذا المثال يكون الجليسرول
إستراً مع أحماض الستريك، والباليتيك والدوديكانويك.

شكل ٢ - ٢

تركيب الجليسرول والجليسيريدات

الأول أصبح تقليداً متبعاً من الصعب استبداله) ، وغالباً ما تكون مجموعات الهيدروكسيل في الجليسرول استرات نتيجة اتحادها مع أحماض دهنية مختلفة لنتج ثلاثي الجليسيريدات المختلطة كتلك المبنية في الشكل (٢-٢، د).

وهناك مظهران في الجليسيريدات جديران بالانتباه . فبينما نجد أن الأحماض الدهنية ذات السلاسل القصيرة قد توجد أحياناً في موقع أو أكثر من المواقع الثلاثة المحتملة (من أمثلتها : حامض البيوتريك الموجود في الزبدة) ، إلا أن معظم الأحماض الدهنية في الجليسيريدات هي ذات سلاسل طويلة . وتتكون هذه السلاسل الطويلة المتعرجة والشبيهة بالبارافين من ذرات من الكربون ترتبط مع بعضها بروابط مشتركة لتعطي الدهون والزيوت الصالحة للأكل بخواصها السائدة ، وهي كرهها للماء ، وقابليتها للذوبان في الليبيدات . وبالإضافة إلى ذلك ، تحتوي جميع الأحماض الدهنية الموجودة في الخلايا ، سواء أكانت على شكل استرات أم على شكل أحماض غير متحدة ، على عدد كلي زوجي من ذرات الكربون . وكما سنلاحظ في الفصل العاشر فإن هذا هو نتيجة منطقية وحتمية لطريقة البناء الحيوي لهذه الأحماض والتي تتم بإتحاد وحدات من حامض الخليك .

وتحتوي الزيوت والدهون المختلفة على أكثر من عشرين حامضاً دهنيّاً . ويبين الجدول (٢-٢) بعض أنواعها الشائعة ، ويستعمل التعبير "حامض دهني" هنا بالمفهوم البيولوجي عوضاً عن المفهوم الكيميائي الصارم ، ذلك أن الأحماض الدهنية الموجودة في الدهون والزيوت الصالحة للأكل لا تنتمي جميعها إلى سلسلة الأحماض الألكانية (alkanoic acids) ذات الصيغة الكيميائية $C_nH_{2n-1}COOH$ ، بل إن بعضها على سبيل المثال يحتوي على رابطة مزدوجة أو أكثر ، كما أنها تحتوي على أحماض عديدة أخرى أكثر تعقيداً . ومن أكثر الأحماض الدهنية شيوعاً تلك الموجودة في زيت الزيتون وزيت النخيل كحامض الأوليك (oleic oil)

وللحيوانات الثديية القدرة على بناء الأحماض الدهنية المشبعة من مركبات ثنائية الكربون، كما أنها تستطيع بناء أحماض تحتوي على رابطة مزدوجة واحدة (الفصل العاشر). غير أن وجود أحماض دهنية تحتوي على رابطتين مزدوجتين أو أكثر في هذه الحيوانات (كحماض اللينوليك على سبيل المثال) يعني أن هذه الحيوانات قد حصلت عليها عن طريق غذائها، وهي لذلك تعرف بالأحماض الدهنية الأساسية (essential fatty acids) وكما هي الحال بالنسبة للأحماض الأمينية الأساسية (الجزء ١٥ - ٤) فإن النباتات ومعظم الكائنات الحية الدقيقة تتمتع بخاصية الاكتفاء الذاتي.

٢ - ٢ الدهون كخليط من الجليسيريدات الثلاثية المختلطة

(Fats as mixtures of mixed triglycerides)

ينتج عن تفاعلات التحليل المائي للدهون والزيوت العديد من الأحماض الدهنية بالإضافة إلى الجليسرول، غير أن حليب آكل النمل (spiny anteater) يعد حالة استثنائية، إذ ينتج عن تحليله المائي ثلاثي الأولين (triolein) فقط. ولقد دلت الاستقصاءات الكيميائية بأنه إذا احتوى الدهن على أنواع مختلفة من الأحماض الدهنية فإن هذه الأحماض تكون موزعة بالتساوي وباعتدال بين الجليسيريدات المختلفة. فعلى سبيل المثال، إذا نتج عن التحليل المائي لأحد الدهون ٣٣٪ من كل من الأحماض الدهنية A، B و C فإن قاعدة التوزيع المتساوي (rule of even distribution) تقترح بأن هذا الدهن يتركب بشكل رئيسي من الجليسيريد

وليس من ٣٣٪ من كل من الجليسيريدات $G \begin{smallmatrix} A \\ B \\ C \end{smallmatrix}$ ، $G \begin{smallmatrix} C \\ B \\ A \end{smallmatrix}$ و $G \begin{smallmatrix} C \\ A \\ B \end{smallmatrix}$

وبمعنى آخر، فإن الدهون والزيوت تميل إلى تكوين خليط معقد ومتساو من الجليسيريدات المختلطة.

إن الخصائص الفيزيائية لخليط الجليسيريدات الذي يكون دهناً أو زيتاً طبيعياً تعكس الخصائص المركبة لمجموعة الأحماض الدهنية الموجودة في هذا الخليط . فالأحماض الدهنية ذات الأوزان الجزيئية الصغيرة تنصهر على درجة حرارة منخفضة إذا ما قورنت بتلك ذات الأوزان الجزيئية الكبيرة (الجدول ٢-٢). وفي الأحماض الدهنية التي تتساوى أوزانها الجزيئية تقريباً، فإن تلك المحتوية على روابط مزدوجة تمتاز بدرجة انصهار منخفضة إذا ما قورنت بتلك التي لا تحتوي على روابط مزدوجة . وهكذا، فإنه كلما أنخفض الوزن الجزيئي أو ازدادت نسبة عدم الإشباع، فإن الدهن يميل لأن يكون أكثر وأكثر شبهاً بالزبدة . فالزبدة تبدو بشكلها المزد (buttery) على درجة حرارة الغرفة لأنها تحتوي على حامض البيوتريك والكابريك وأحماض دهنية أخرى ذات وزن جزيئي صغير. ويحتوي زيت شجيرة الغار (laurel bush) على ٣١٪ من ثلاثي الجليسيريد لحامض اللوريك (الدوديكانويك) (lauric acid) . ويحتوي زيت الزيتون على جليسيريدات متعددة تضم حامض الأوليك غير المشبع (الجدول ٢-٢) .

٢ - ٣ ثوابت التحليل، التحليل المائي للدهون وأكسدتها

(Analytical constants; fat hydrolysis and oxidation)

إن تقييماً سريعاً للتركيب الكلي لأية مادة دهنية يعتبر أمراً ضرورياً لإستقصاء قيمتها الغذائية . وبالرغم من أنه يمكن استعمال الكروماتوجراف الغازي لهذا الغرض (الجزء ٢ - ٨)، إلا أن ثوابت التحليل قد برهنت عبر التاريخ بأنها ذات قيمة وأنه ما زال بالإمكان استخدامها . وبإختصار، فإن كمية هيدروكسيد البوتاسيوم (KOH) المستعملة في التحليل المائي لكمية معينة من الدهن تعرف بالعدد التصبني (saponification value) وهي قياس لمعدل الوزن الجزيئي لجميع الأحماض

الموجودة في الدهن، ذلك أن التحليل المائي لجزيء واحد من ثلاثي الجليسريد يحتاج إلى ثلاثة جزيئات من هيدروكسيد البوتاسيوم بغض النظر عن طول السلسلة التي تتركب منها الأحماض الدهنية. أما العدد اليودي (Iodine number) فإنه يعطينا دلالة عامة عن مستوى الأحماض الدهنية غير المشبعة في الدهن إذ تضاف ذرتان من اليود إلى كل رابطة كربونية مزدوجة ($C=C$).

تتحلل الجليسريدات مائياً أو تتصبن تجارياً نتيجة تسخينها مع محلول من هيدروكسيد الصوديوم أو هيدروكسيد البوتاسيوم، إذ ينتج عن هذا التفاعل الجليسرول والصابون (الصابون هو أملاح الأحماض الدهنية الداخلة في تركيب الجليسريدات). أما في داخل جسم الكائن الحي حيث لا تتوافر درجات الحرارة العالية والرقم الهيدروجيني العالي، فإن عملية التحليل المائي هذه تتم بواسطة أنزيم الليباز (lipase) والموجود على أشكال مختلفة.

ثلاثي الجليسريد $\rightleftharpoons$ ألفا، بيتا - ثنائي الجليسريد $\rightleftharpoons$ بيتا - أحادي الجليسريد $\rightleftharpoons$ جليسرول

وتقبل معظم انزيمات الليباز الى مهاجمة روابط الإستر الموجودة في الموقع ألفا فهي أسهل عرضة للتحليل المائي إذا ما قورنت برابطة الإستر المركزية الموجودة في الموقع بيتا، حيث يتحرر الحامضان الدهنيان الموجودان في المواقع ألفا واحداً تلو الآخر مخلقين المركب بيتا - أحادي الجليسريد. ويتحول هذا الأخير إلى جليسرول وحامض دهني بتأثير إنزيم آخر من انزيمات الليباز المختلفة. وتتميز التفاعلات التي تحفزها انزيمات الليباز بأنها تفاعلات عكسية، إلا أنه في بعض الخلايا وفي تجويف الأمعاء نلاحظ أن هذه التفاعلات تنحصر في عملية التحليل المائي فقط وذلك نتيجة إزالة مادة أو أكثر من المواد الناتجة عن التفاعل. وتقوم الهرمونات بتنشيط بعض انزيمات الليباز الموجودة في النسيج الدهني وفي الكبد (الجزء ١٣ - ٩). وتعتبر عملية التحليل

المائي للدهون خطوة تمهيدية أساسية تؤدي بالتالي إلى تحرير الطاقة الكبيرة المخزنة في جزيئات الجليسيريد، وبشكل خاص في جزيئات الأحماض الدهنية (الجزء ١٠ - ٢). لذلك، فإنّ الدهون والزيوت النباتية مخازن هامة للطاقة، وهي لهذا السبب تراكم بوفرة في الأنسجة الدهنية للحيوانات وفي بذور بعض النباتات كزيت الخروع. إنّ كل خلية من خلايا النسيج الدهني للطيور والحيوانات الثديية المطعمة جيداً تحتوي على قطيرة دهنية تملأ معظم حجم الخلية وتحيط بها النواة والتركيبات الخلوية المختلفة.

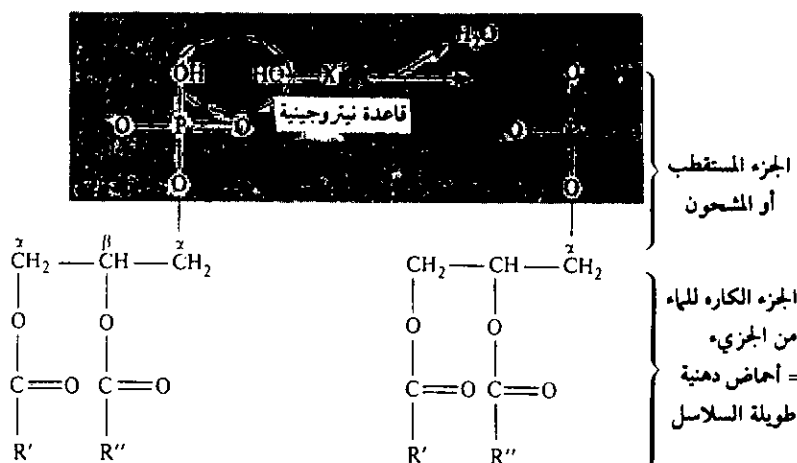
ويمكن اشباع الروابط المزدوجة للأحماض الدهنية كحامض الأوليك واللينوليك بواسطة عملية الهدرجة (hydrogenation) وبوجود النيكل (nickel) كعامل مساعد. وبنتيجة الهدرجة تتحول الجليسيريدات المحتوية على هذه الأحماض من مخلوطات زيتية إلى دهون صلبة. ومن فوائد الأخيرة هذه التخزين والنقل والانتشار فوق الخبز. وتعتبر عملية الهدرجة المبدأ الأساسي في صناعة المارجرين.

٢ - ٤ الليبيدات المفسفرة (الجليسيريدات المفسفرة) والليبيدات السفينجية

(phospholipids (phosphoglycerides) and sphingolipids)

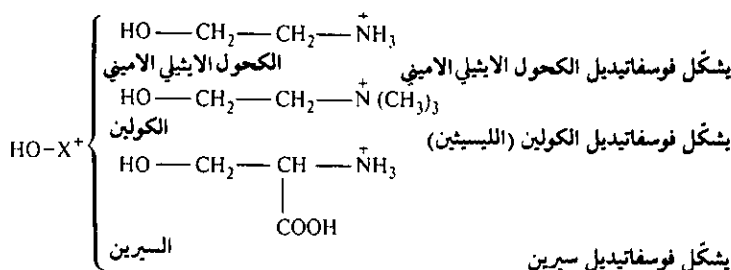
الليبيدات المفسفرة ذات صلة كيميائية مع الدهون والزيوت إلا أنها تختلف عنهما من طرق عدة في خواصها الفيزيائية، فهي تؤدي وظيفة مختلفة تماماً في الخلية. فعندما تكوّن إحدى مجموعات الهيدروكسيل في الموقع الفا للجليسرول إستراً مع حامض الفوسفوريك بدلاً من حامض كربوكسيلي، فإن ثنائي الجليسيريد المفسفر المتكوّن يسمّى بحامض الفوسفاتيديك (phosphatidic acid). وبالرغم من أنّ حامض الفوسفاتيديك هذا لا يتكون في الخلية بهذه الطريقة تماماً، إلا أنه يعدّ المولد

(precursor) لمعظم الليبيدات المفسفرة الهامة (الشكل ٣-٢، أ). وإنه لمن الأهمية
 بمكان أن نذكر بأن النظير المجسم اليساري (L - stereoisomer) هو السائد بكثرة
 من بين النظيرين المجسمين المحتملين. وكذلك فمن الجدير بالذكر الإشارة إلى أن
 الحامض الكربوكسيلي المتصل مع الجليسرول في الموقع بيتا كثيراً ما يكون مشتقاً من
 حامض غير مشبع.



(أ) حامض الفوسفاتيديك

(ب) الصيغة العامة لمشتقات الفوسفاتيديل



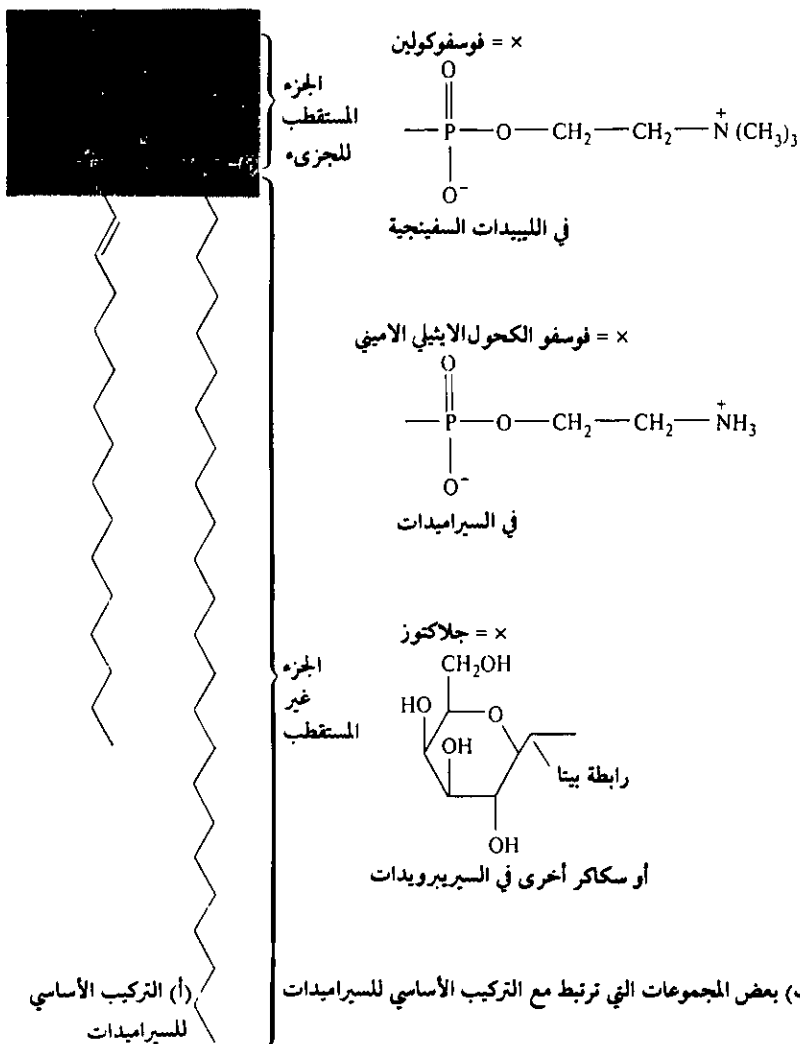
(ج) ثلاث قواعد نيروجينية عامة تدخل في تكوين مركبات الفوسفاتيديل

شكل ٣ - ٢

تركيب حامض الفوسفاتيديك وبعض مشتقات الفوسفاتيديل

وتتضمن الأنواع الرئيسية الثلاثة لليبيدات المفسفرة في الخلايا قاعدة تحتوي على النيتروجين الذي يتصل مع مجموعة الفوسفات في ألفا - حامض الفوسفاتيديك اليساري . وكما يرينا الشكل (٢-٣، ج) فإن القواعد الثلاثة الشائع وجودها في الليبيدات المفسفرة ليست مركبات نيتروجينية فقط، بل تحتوي على مجموعة الهيدروكسيل، وفي جميع الحالات تتحد مجموعة الهيدروكسيل هذه مع حامض الفوسفوريك . والليسيثين (lecithin) هو أكثر أنواع الليبيدات المفسفرة في الخلية توافراً، وهو يحتوي على قاعدة الكولين (choline) التي تتحد مع حامض الفوسفوريك الموجود في حامض الفوسفاتيديك، وهو لذلك يعرف بإسم فوسفاتيديل كولين (phosphatidylcholine) . والقاعدتان الأخريان الشائعتان هما الكحول الايثيلي الأميني (ethanolamine) والحامض الأميني السيرين اليساري (L - serine) وهما تكوّنان فوسفاتيديل الكحول الايثيلي الأميني (phosphatidyl ethanolamine) وفوسفاتيديل السيرين (phosphatidyl serine) على التوالي .

وتختلف الليبيدات المفسفرة عن ثلاثي الجليسريدات العادية بخاصية هامة، وهي أن مجموعة الفوسفات والقاعدة المحتوية على النيتروجين (إن وجدت) تكونان على شكل متأين ولذلك فهما تحملان شحنات كهربائية . وبناء على ذلك فإن قسماً من جزيء الليبيد المفسفر يكون غير مستقطب (non - polar) وله جميع خواص الذائبية للمركبات الشبيهة بالبارافين . في حين يتصل القسم الآخر للجزيء بالمحاليل المستقطبة (polar) كالماء مثلاً . وبمعنى آخر فإن قسماً من جزيء الليبيد المفسفر كاره للماء (hydrophobic) في حين أن القسم الآخر عاشق للماء (hydrophilic) ، وهذه الصفة تجعل الليبيدات المفسفرة أكثر من غيرها مكونات هامة في أغشية الليبيدات البروتينية (lipoprotein membranes) .



شكل ٢ - ٤

تركيب بعض أنواع الليبيدات السفينجية

وتشبه الليبيدات السفينجية الجليسريدات المفسفرة ظاهرياً في كونها تحتوي على قسم كبير غير مستقطب، بالإضافة الى قسم مستقطب استقطاباً قوياً. ويظهر في الشكل (٤-٢) تركيب الأنواع الرئيسية لليبيدات السفينجية.

والوظيفة البيولوجية الرئيسية لليبيدات المفسفرة ولليبيدات السفينجية المساعدة في تكوين التركيب الليبيدي لأغشية الليبيدات البروتينية البيولوجية التي تتكون في معظمها من ٦٠٪ من البروتين و ٤٠٪ من الليبيد. وهذا الأخير يحتوي على حوالي ٢٥٪ من الليبيدات المفسفرة في حين تحتوي الـ ١٥٪ الباقية على الكولسترول والليبيدات السفينجية وكميات قليلة من ثلاثي الجليسريدات (الجدول ٢-٣). وقبل أن نتناول بالدرس مساهمة هذه المكونات في تركيب الأغشية سندرس باختصار الستيرويدات والمركبات المتصلة بها.

٢ - ٥ الستيرويدات والكاروتينيدات (Steroids and carotenoids)

يمكن أن نحلل جميع المركبات التي تم دراستها في الأجزاء السابقة مائياً باستعمال هيدروكسيد البوتاسيوم لتعطي مركبات ذائبة في الماء، أما الستيرويدات والكاروتينيدات فهي غير قابلة للتصبن.

والستيرويدات ليبيدات هامة ذات وظائف بيولوجية عديدة. وكما هي الحال في الليبيدات المفسفرة وبعض المجموعات الأخرى من المواد التي سنتعرض اليها فيما بعد (الفصلين الرابع والخامس) وكأن الطبيعة قد أهدت إلى هذه الجزيئات المفيدة من أجل استخدام التحويرات التي تطرأ على تركيبها في توضيح الاكتشافات التطورية.

والستيرويدات مشتقات من نواة هيدروفينانثرين البنتان الحلقي (cyclopentanohydrophenanthrene)، ومن امثلتها النموذجية الكولسترول الذي يوجد في معظم الأغشية الخلوية، والذي تعود أهميته لكونه مركباً وسطياً في

البناء الحيوي للستيرويدات من وحدات جزيئية أصغر (الأجزاء ١٤-٩ و ١٤-١٠). يتكون الكولسترول بشكل رئيسي من أربع حلقات كربونية متصلة مع بعضها (شكل ٥-٢)، حيث تتألف ثلاث من هذه الحلقات من ستة ذرات من الكربون، في حين تتألف الحلقة الرابعة من خمس ذرات من الكربون. ويحتوي الكولسترول على رابطة مزدوجة واحدة (الشكل ٥-٢، أ) كباقي الستيرويدات، فهو لذلك مركب مشبع بشكل عام ولا يملك خصائص المركبات العطرية (aromatic compounds). وتحتوي معظم الستيرويدات على مجموعات الميثيل المرتبطة معها عن طريق الكربون رقم ١٠ و ١٣، كما تحتوي على مجموعة الهيدروكسيل أو مجموعة الكيتون المرتبطة معها عن طريق الكربون رقم ٣. ويكوّن الكولسترول الموجود في الأغشية الخلوية إستراً نتيجة تفاعل مجموعة الهيدروكسيل الموجودة على الكربون رقم ٣. ويحتوي الكولسترول على سلسلة جانبية طويلة مرتبطة معه عن طريق الكربون رقم ١٧ غير أن معظم الستيرويدات تحتوي على سلاسل جانبية قصيرة أو أنها تمتاز بغياب هذه السلاسل تماماً.

وتتشكل الستيرويدات عدداً من الهرمونات الموجودة في الحيوانات الراقية. ويقوم بعض هذه الهرمونات بتنظيم عملية الأيض عن طريق السيطرة على كمية الجلوكوز أو تنظيم حركة الأيونات غير العضوية عبر الأغشية في حين يؤدي بعضها الآخر وظائف أخرى تتعلق بالدورة التزوية عند الحيوانات (oestrus cycle)، أو بظهور الصفات الجنسية الثانوية. ويعتبر الكورتيزول (cortisol) الذي تفرزه القشرة في الغدة الكظرية للحيوانات الشديدة مثلاً على الجلوكوكورتيكويدات، والألدوستيرون (aldosterone) على الكورتيكويدات المعدنية. والاستروجين (oestrogen) هو هرمون جنسي أنثوي يصنعه المبيض في حين أن التستوستيرون (testosterone) الذي يصنع في الخصية هو واحد من هرمونات عديدة تحدّد الصفات الجنسية الثانوية لدى الذكور.

جدول ٢ - ٣

تركيب أغشية الليبيدات البروتينية المختلفة (النسبة المئوية للوزن)

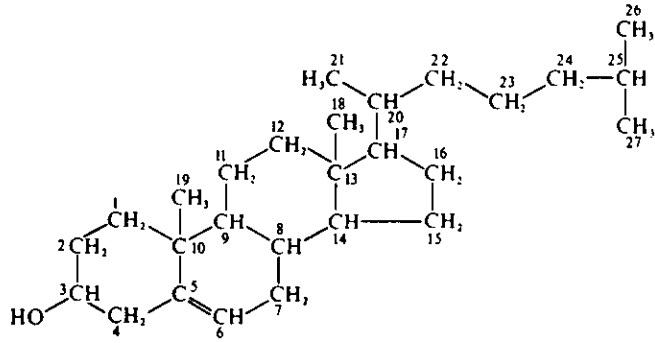
الميلين	الميتوكوندريونات في الكبد	الميكروسومات في الكبد	الفشاء البلازمي لخلايا الكبد	الفشاء البلازمي لخلايا الدم الحمراء الحمرء	
٢٢	٧٦	٧٠	٦٠	٦٠	بروتين
٧٨	٢٤	٣٠	٤٠	٤٠	ليبيدات كلية
٣٣	٢٢	٢٥	٢٦	٢٤	ليبيدات مفسفرة
٧٥	٨٨	١٢	٨	٦٧	فوسفاتيديل كولين
					فوسفاتيديل
١١٧	٨٤	٥	-	٣٤	الكحول الايثيلي الاميني
٧١	٨٤	٢٤	-	٢٤	فوسفاتيديل سيرين
٦٤	-	١٥	٤	٣٦	سفينجومييلين
آثار	آثار	٣٥	آثار	آثار	ثلاثي الجليسريد
١٧	١٢	٤	١٣	٩٢	كولسترول

وتحتوي عصارة الصفراء التي يفرزها الكبد على أحماض تمتلك نواة الستيروول . ومن امثلتها حامض الكوليك (شكل ٢-٥، جـ) . وتحتوي هذه الأحماض الستيرويدية على مجموعة الكربوكسيل في نهاية سلسلة جانبية ترتبط مع نواة الستيروول عن طريق الكربون رقم ١٧ . وغالباً ما تقترن هذه المجموعة مع الحامض الأميني الجلايسين (glycine) أو مع حامض السلفونيك التورين (taurine) لتكوين حامض الجلايكوكوليك (glycocholic acid) على التوالي (شكل ٢-٥، د) . وتلعب أحماض عصارة الصفراء دوراً هاماً في عملية الهضم في الفقاريات إذ تساعد في تكوين مستحلب دهني في الأمعاء الدقيقة .

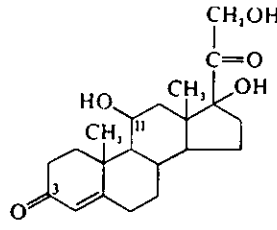
وأخيراً فإنّ العديد من المواد السّامة الهامة تتركب من الستيرويدات، فمثلاً الديجي توكسيجينين (Digitoxigenin) الموجود في نبات القمعية الأرجوانية (foxglove) ذو تأثير قوي على تنشيط القلب. ومن الجلوكوسيدات (glycosides) القلبية الأخرى الأوابين (ouabain) الذي يحتوي على سكر الرامنوز (rhamnose) المرتبط مع نواة الستيروول المعدلة. ومن الجدير بالذكر أن الأوابين يعمل مثبطاً قوياً لمضخة الصوديوم، وهي المضخة التي تعمل على تأمين مستوى عالٍ للبوتاسيوم ومنخفض للصوديوم في داخل الخلية إذا ما قورن بالسائل المحيط بها.

تشبه الكاروتينيدات الستيرويدات من ناحيتين، فهي غير قابلة للتصبن كما تتم عملية بنائها عبر سلسلة من التفاعلات تشبه في خطواتها البدائية التفاعلات التي تؤدي إلى بناء الستيرويدات.

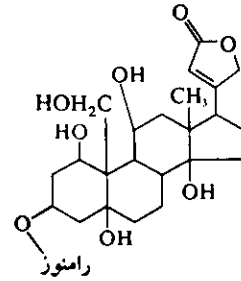
والكاروتينيدات صبغات نباتية تلعب دوراً في عملية التركيب الضوئي (الجزء ١٤-٣)، كما أنّها ذات صلة وثيقة بالفيتامين أ (الجزء ١٤-١٢) الذي يعتبر المولّد لمادة الريتينين (retinene)، الجزء الملحق بالرودبسين (rhodopsin)، وهو البروتين الموجود في شبكية العين والمسؤول عن التفاعل الكيميائي الضوئي في عملية الإبصار. وهناك منتجات نباتية عديدة ذات صلة بالكاروتينيدات وتضم هذه المنتجات بعض زيوت التيربينويد (terpenoid oils) (ومن أمثلتها الكافور والمنثول)، والمطاط والغاتابرشا (gutta percha) وكذلك حامل الهيدروجين الكوينونيدي (quinonoid hydrogen carrier) في نظام نقل الإلكترونات (الجزء ٨ - ٥).



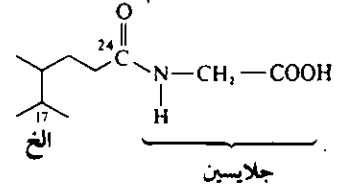
(أ) الكولسترول



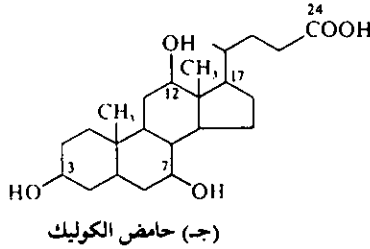
(ب) الكورتيزول



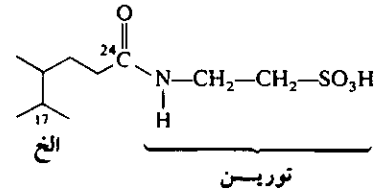
(هـ) أوابين: سم قوي للقلب، يثبط مضخة الصوديوم



جلاليسين



(جـ) حامض الكوليك



توريسين

(د) أحماض الجلايكوكوليك والتوروكوليك

شكل ٢ - ٥

تركيب بعض الستيرويدات البيولوجية الهامة (تفترن مجموعة الكربوكسيل في حامض الكوليك عادة مع الجلايسين أو التورين كما هو مبين في القسم د).

٢-٦ تركيب أغشية الليبيدات البروتينية

(The structure of lipoprotein membranes)

الليبيدات السائدة في الأغشية الخلوية هي الليبيدات المفسفرة والليبيدات السفينجية والكولسترول (الجدول ٢-٣). وهناك خاصية هامة لهذه الليبيدات وهي أن سلاسلها الطويلة الهيدروكربونية غير المستقطبة تتصل مع بعضها وتنفصل بعيداً عن الماء. وعندما ترجّ الليبيدات المفسفرة بعنف في الماء وتحت ظروف ملائمة فإنها تكوّن حبيبات شبه غروية (micelles) أو الكريات دون المجهرية حيث تنجذب الأجزاء غير المستقطبة مع بعضها وسط هذه الحبيبات في حين تتجه الأجزاء العاشقة للماء إلى الخارج لتكوّن روابط أيونية وهيدروجينية مع جزيئات الماء المحيطة.

وهناك شكل آخر مناسب تتخذه الليبيدات المفسفرة الموجودة في الماء وهو شكل يشبه تركيب الأغشية، حيث تتألف الطبقة الداخلية من سلاسل هيدروكربونية غير مستقطبة ينجذب بعضها مع بعض في تفاعلات غير مستقطبة، في حين تتألف الطبقتان الخارجيتان من نهايات الجزيئات المشحونة والعاشقة للماء. وهذا الشكل في الواقع يمثل أقل قدر ممكن من الطاقة الحرة إذ أنه يزيد في التفاعلات الكارهة للماء. ويحدّد طول سلاسل الأحماض الدهنية سمك هذا التركيب والذي يعادل تقريباً ضعفي طول جزيء واحد من جزيئات الليبيدات المفسفرة.

إن طبقة مزدوجة من الليبيدات المفسفرة كهذه الطبقة تمثل أول اقتراح لنموذج للأغشية الخلوية الذي يعود الى عام ١٩٢٥ (الشكل ٢-٦، أ)، فهو يصف معظم الصفات المعروفة للأغشية الخلوية بما فيها سمكها التقريبي وسعتها الكهربائية العالية جداً. وبعض خصائص نفاذيتها. وعلى سبيل المثال، فإن المواد الذائبة في الليبيدات تدخلها بسرعة في حين لا تستطيع المواد المستقطبة من الدخول (الفصل

السابع عشر). وبعد هذا النموذج أقترح حوالي خمسون نموذجاً آخرأ هي في معظمها أشكال مختلفة لتلك الأنواع المبينة في الشكل (٢ - ٦).

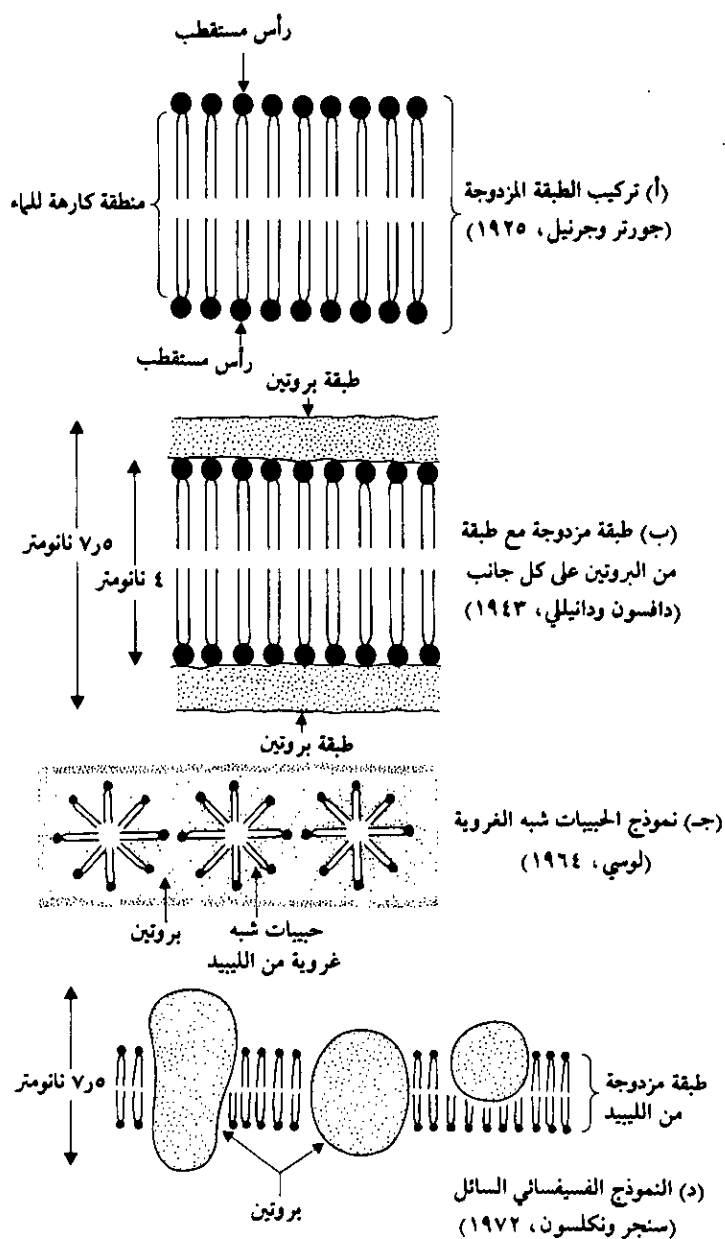
وفي الثلاثينات والأربعينات من هذا القرن أصبح جلياً أن الأغشية تحتوي على البروتينات (جدول ٢-٣). وقد أقترحت نماذج عدة أشارت الى وجود طبقات من البروتين على جانبي طبقة الليبيد المزدوجة (الشكل ٢-٦، ب). وفي الستينات من هذا القرن جاء الدعم لمثل هذه النماذج نتيجة دراسات مقاطع رقيقة تحت المجهر الالكتروني بعد إزالة الماء منها وصباغتها بمركبات معدنية ثقيلة كحامض الأوزميك (osmic acid). وقد أقترح (ج. د. روبرتسون) بأن كل الأغشية الخلوية تقريباً تتركب من هذه الوحدة الغشائية "unit membrane" إلا أن تفسير خصائص الأغشية الخلوية بإستعمال هذا التركيب واجه العديد من المصاعب. فعلى سبيل المثال، لقد أصبح من الثابت أن هناك حوامل بروتينية خاصة تقوم بنقل المواد عبر الغشاء البلازمي. وعلاوة على ذلك فإنّ الجزيئات المستقطبة الصغيرة كالماء واليوربا تستطيع دخول هذا الغشاء بسهولة. وهذا يؤدي إلى الاقتراح بأنّ الجزيئات البالغ قطرها حوالي ٤ر. نانومتر تستطيع دخول الغشاء (الجزء ١٧ - ٢). بالإضافة إلى ذلك، فقد تبين أنه يوجد نوعان من البروتينات بعضها يعرف بالبروتينات الغائرة (integral proteins) وهي ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالغشاء، في حين أن بعضها الآخر يعرف بالبروتينات الطرفية (peripheral proteins) وهي التي يمكن ازلتها مخبرياً بسهولة، وذلك بإستعمال محاليل ملحية أو محاليل كلابية (chelating agents). وكذلك فقد أظهرت نتائج دراسات الأشعة السينية بأنّ معظم البروتينات كروية (globular)، الأمر الذي لا يمكن ملاءمته مع تركيب الغشاء المين في النموذج المشار اليه في الشكل (٢ - ٦، ب).

وكنتيجة لهذا، فقد أقترحت عدة نماذج من الحبيبات شبه الغروية في الستينات من هذا القرن (شكل ٢ - ٦، ج). وتفترض هذه النماذج بأن الذبول غير المستقطبة لليبيدات تتحد بإحكام مع بعضها داخل الحبيبات تاركة نهاياتها المستقطبة في الخارج، وتحاط هذه النهايات بالبروتين. وقد يحتوي البروتين على الحوامل، كما أنه قد يمتلك قنوات كافية تسمح بدخول الماء وتمنع الجزيئات المستقطبة الكبيرة من الدخول. والصعوبة التي يمثلها هذا النموذج هو توقع عدم ثباته، إذ أنه يفتقد إلى قوة التجاذب في ما بين الصفيفة المكوّنة من سلاسل الأحماض الدهنية المتوازية وغير المستقطبة، والمشار إليها في الشكل (٢ - ٦، ب). كذلك فإنه من الصعوبة بأن نفسر كيفية دخول المواد غير المستقطبة جداً خلال الغشاء، إذ عليها أن تدخل أولاً طبقة البروتين المستقطبة.

وفي السبعينات من هذا القرن أقترح العديد من النماذج البروتينية الفسيفسائية، حيث عادت الأشكال المعدلة لطبقة الليبيد المزدوجة إلى الظهور ثانية مع الظن بأن البروتينات الغائرة توجد خلالها. وفي الرسوم التخطيطية التي تصف هذه النماذج تظهر البروتينات الكروية وكأنها جبل جليدي عائم على بحر من جزيئات الليبيدات المفسفرة (شكل ٢ - ٦، د). وتخترق بعض البروتينات طبقة الليبيد بأكملها في حين يبقى بعضها الآخر على جوانب الغشاء وتخرقه بشكل جزئي فقط. ويعتقد أن جزيئات البروتين الملامسة للسلاسل الجانبية للأحماض الدهنية تتكوّن من أحماض أمينية غير مستقطبة، ولذلك تشكّل معها ارتباطاً كارهاً للماء. ويستطيع هذا النموذج تفسير الصعوبة اللازمة لإزالة البروتينات الغائرة (الداخلية) من الأغشية. ويسود الظن بأن بعض الحوامل البروتينية تخترق الغشاء إختراقاً كاملاً. ويستطيع الماء عبور الغشاء عن طريق قنوات توجد في بعض البروتينات الكروية.

ويجيء الدعم المباشر للنموذج البروتيني الفسيفسائي عن طريقة تقنية (technique) تعرف بإسم تقنية الخدش التجمدي في المجهرية الالكترونية (freeze - etching electron microscopy) حيث تجمد الأغشية بسرعة وتفسخ بدون إزالة الماء منها أو إضافة أي صبغات كيميائية لها. بعد ذلك تجفف العينة بواسطة تسخينها وتكثيف البخار المنبعث منها (sublimation) ، ثم تحضر نسخة مطابقة لسطح الغشاء بواسطة الرش بإحدى البلاتينوم والكربون حيث تفحص النسخة المطابقة بواسطة مجهر الكتروني ذي إنحلال عالٍ (high - resolution) وتتجنب هذه الطريقة التقنية إدخال الشوائب التي كانت تستخدم كدعم لتفسير بعض النماذج المبكرة للأغشية. وعندما يتم تمزيق الغشاء بطريقة التفسخ هذه، فإنه يمكن مشاهدة بعض البروتينات الكروية التي تحترق الطبقات الدهنية للغشاء.

لقد أعطت التطورات الحديثة للنموذج البروتيني الفسيفسائي مزيداً من التأكيد بأن معظم مناطق الغشاء في حالة حركة أو أنها ذات طبيعة سائلة، ولها القدرة على الحركة الجانبية. كما أن هناك بعض المناطق التي تمتاز بأنها ذات طبيعة صلبة. وهكذا فإن الظن السائد هو أن الغشاء ذو طبيعة ديناميكية وليس ثابتاً، وأن خصائصه تتغير بتغير الظروف المحيطة. إن التركيب الديناميكي للغشاء قادر على تغيير خصائصه النفاذية والكهربائية لتتلاءم والوظائف التي تقوم بها الخلية. وهكذا فمن المحتمل أن تكون التغيرات في نفاذية الغشاء لأيونات الصوديوم والبوتاسيوم هي المسؤولة عن حركة السيل العصبي عبر الأعصاب (الجزء ١٩ - ٣). ويقترح هذا النموذج أيضاً بأن أحد جوانب الغشاء قد يكون مختلفاً عن الجانب الآخر، وأن موقع البروتينات الغائرة (الداخلية) يحدّد عدم تماثل الغشاء. وحتى الآن فإن البروتينات الطرفية (الخارجية) لم تعط الاهتمام الذي تحظى به البروتينات الغائرة، إذ من المحتمل أن تكون البروتينات الطرفية مرتبطة ارتباطاً مهلهلاً بالبروتينات الغائرة الموجودة على السطح الخارجي للأغشية.



شكل ٢ - ٦

تطور نماذج أغشية الليبيدات البروتينية في الخلايا
(يمثل كل رسم تخطيطي قطاعاً عرضياً في الغشاء)

إنَّ كلاً من هذه النماذج جاء ليفسّر ظواهر معينة تم اكتشافها في حينه . وإنَّ كلاً من هذه النماذج كان حافزاً لمزيد من البحث والاستقصاء . وهكذا فإنَّ مما لا شك فيه أنَّ نموذجاً أكثر تعقيداً وذا أوصاف أكثر أحكاماً للغشاء البيولوجي الحقيقي سيحلّ يوماً ما مكان النموذج الفسيفسائي السائل .

٢ - ٧ إستخدام كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة لفصل الجليسيريدات

(Use of thin - layer chromatography to separate glycerides)

إنَّ كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة طريقة تقنية شائعة سنوضحها في هذا الفصل عن طريق فصل خليط من الجليسيريدات . وجدير بالذكر أنه يمكن استخدامها بنجاح لفصل الأحماض الأمينية الناتجة من التحليل المائي للبروتينات أو لفصل خليط من السكاكر .

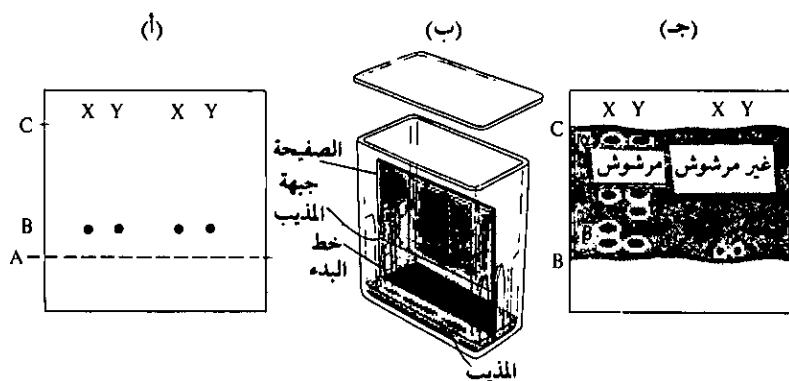
إنَّ معظم الزيوت والدهون، كما لاحظنا، خليط من العديد من الجليسيريدات ويمكن فصل هذه الجليسيريدات عن طريق وضع محلول من الدهن على صفيحة الطبقة الرقيقة (thin - layer plate) المطلية بجل السيليكا (silica gel) المحتوي على قليل من نترات الفضة (تساعد نترات الفضة على إبطاء حركة الجليسيريدات المحتوية على أحماض دهنية غير مشبعة) .

توضع الصفيحة (ابعادها ٢٠×٢٠ سم) في حوض أو وعاء محتو على الوسط الناقل (mobile phase) والذي يتكون على سبيل المثال من ٦٦٪ هكسان و ٣٤٪ ثنائي إيثيل الايثر (شكل ٢ - ٧) . وعندما تنتقل جبهة المذيب (solvent) إلى أعلى مسافة ١٣ سم من خط البدء تؤخذ الصفيحة من الحوض وتجفف بواسطة مجفف للشعر ثم ترش بـ ١٠٪ حامض الكبريتيك، وعند وضعها في فرن على درجة حرارة

١٢٠ - ١٥٠ م تظهر البقع المحتوية على الجليسيريدات بلون بني بعد أن كانت عديمة اللون سابقاً. وباستخدام هذه الطريقة فإن مصّل الدم يُظهر حوالي أربع أو خمس بقع.

وهناك شكل آخر لهذه الطريقة التقنية يسمح بفصل خليط من الجليسيريدات إلى مكوناته الفردية، كما يسمح أيضاً بجني (حصد) الجليسيريدات التي تم فصلها. لنفترض أن مزيجاً من الجليسيريدات قد تم فصله على هيئة بقع على كل من الجانبين الأيمن والأيسر لصفيحة. وأنّ الجانب الأيسر للصفيحة فقط قد تم رشه بحامض الكبريتيك فإنه يمكن عندئذ كشط البقع المقابلة وغير المرئية من الجانب الأيمن للصفيحة ووضعها في أنابيب منفصلة. ويمكن استخلاص الجليسيريد من جل السيليكا نتيجة إضافة مذيب معين. وكنتيجة لعملية التميخض (الطرد المركزي) (centrifugation) يمكن صب المحلول من الأنبوب إلى أنبوب آخر وترك مادة جل السيليكا في الأنبوب الأول. ويمكن التعرف على العديد من البقع التي يتم فصلها بواسطة كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة بواسطة فصل ضوابط (controls) لأنواع شائعة ومعزوفة من الجليسيريدات (ثلاثي الأوليين أو ثلاثي الستيرين على سبيل المثال).

وهنا يجب أن نتذكر أن كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة كغيرها من أنواع الكروماتوجرافيا تؤكد لنا فقط بأن أي مادتين منفصلتين هما مختلفتان - وهذا أمر لا جدال فيه - غير أنه ولسوء الحظ قد يكون هناك جليسيريدان مختلفين تماماً ولهما نفس معامل سرعة الانتقال (R_f) في مذيب معين. ويعرّف معامل سرعة الانتقال (R_f) بأنه النسبة بين المسافة التي تقطعها المادة المفصولة من خط البدء إلى المسافة التي تصلها جبهة المذيب من خط البدء أيضاً.



X, Y : عيتان أو عينة وخليط معياري
A : المستوى الذي يصل اليه المذيب في الحوض
B : خط البدء
C : علامة ١٣ سم فوق B والتي تصل اليها جبهة المذيب.

الحوض وبداخله الصفحة

تم رش النصف الأيسر للصفحة بحامض الكبريتيك ثم سخنت.

∞ : ثلاثي الستيرين
 β : ثلاثي الأولين

شكل ٢ - ٧ كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة

٢ - ٨ استخدام الكروماتوجرافيا الغازية السائلة لفصل خليط من الأحماض الدهنية

(Use of gas - liquid chromatography to separate a mixture of fatty acids)

إن الكروماتوجرافيا الغازية السائلة طريقة تقنية حساسة يمكن استخدامها لفصل العديد من المركبات العضوية المتشابهة إلى حد بعيد. ولقد تم استخدامها على سبيل المثال لفصل المواد الناشئة عن أيض المواد القاتلة للآفات (pesticides) والموجودة في كبد بعض الحيوانات، كما تم استخدامها أيضاً لفصل الباربيتورات (barbiturates) في الطب الشرعي والتعرف عليها. وفي المثال الحالي سنرى كيف

يمكن استخدام هذه الطريقة لفصل الأحماض الدهنية ومشتقاتها الناتجة من عملية التحليل المائي للدهون .

يتألف جهاز الكروماتوجرافيا الغازية السائلة في أبسط صوره من عمود مملوء بالوسط الثابت (stationary phase) يحيط به فرن على درجة حرارة معينة . يتم حقن المحلول المحتوي على الخليط المراد فصله في إحدى نهايات العمود ثم يُحمل هذا الخليط خلال العمود بواسطة غاز حامل كالنيتروجين مثلاً . وعندما يتحرك الخليط خلال العمود تتجزأ مكوناته المختلفة بين النيتروجين الحامل وبين الوسط الثابت (والتي تكون على شكل سائل على درجة حرارة الفرن ولكنها مثبتة في مكانها بواسطة دعامة خاملة) . وينتج عن هذا أن تصل المكونات المختلفة للخليط إلى النهاية الأخرى للعمود في أوقات مختلفة، ومن هناك تنتقل إلى جاس (detector) . وهناك نوعان من الجاسات يستعملان بشكل عام وهما جاس التأين اللهبى (flame ionization detector; FID) وجاس التقاط الإلكترونات (electron capture detector; ECD) . ولسنا بحاجة لأن نعرض لتفاصيل عمل هذه الجاسات، غير أن تأثيرها النهائي يكمن في أن مقداراً ضئيلاً من المادة الكيميائية غير النيتروجين تؤدي إلى توليد تيار تحليل يمكن تضخيمه وإظهاره على ورقة مدرجة حيث يتم تسجيل التغير في التيار على هيئة قمة منحني (peak) على الورقة المدرجة . وإلى حد ما فإن مساحة قمة المنحنى تتناسب مع مقدار المادة الكيميائية الآتية من العمود .

ولا تعتبر الأحماض الدهنية كموا ملائمة للفصل بواسطة الكروماتوجرافيا الغازية السائلة، وذلك لكونها مستقطبة إلى حد كبير، كما أنها تحتاج إلى درجة حرارة عالية حتى تتطاير مما يؤدي غالباً إلى تحللها . غير أنه يمكن فصل الاسترات الميثيلية (methyl esters) لهذه الأحماض بكل سهولة . فعند معاملة الدهن بمزيد من محلول

الكحول الميثيلي لميثوأكسيد الصوديوم [Sodium methoxide (NaOCH_3)] فإنّ
الدهن يتحلل مائياً وتنطلق في الوقت نفسه الإسترات الميثيلية للأحماض الدهنية.
وتكون درجة حرارة الفرن عادة 180°C لفصل استرات الأحماض الدهنية ذات
السلاسل الطويلة، ويكون الجاس من نوع التاين اللهبى . وعند استخدام هذه
الطريقة لفصل استرات الأحماض الدهنية ذات السلاسل القصيرة فإنه يجب تحسينها
بإستخدام مبرمج حراري حيث يؤدي إلى زيادة أوتوماتيكية في درجة الحرارة بين
الحدود المضبوطة مسبقاً والزمن المضبوط سابقاً. ولا يمكن المغالة في تقييم
الكروماتوجرافيا الغازية السائلة كطريقة تحليل مستخدمة في الكيمياء الحيوية .

الفصل الثالث

البروتينات والببتيدات والأحماض الأمينية Proteins, Peptides and Amino Acids

٣ - ١ التنوع التركيبي والتركيب الأولي للبروتينات

(Structural versatility and primary structure of proteins)

البروتينات مركبات ذات أهمية وفائدة كبيرتين وذلك بسبب ادوارها الحيوية والمتنوعة في الكائنات الحية، وكذلك بسبب تنوع تركيبها لدرجة تكاد تكون غير محدودة. وتعدّ البروتينات وحدات هامة في التركيب البيولوجي اذ تدخل في مكونات الأغشية الخلوية ودون الخلوية (الفصل الاول). وعلاوة على ذلك فان العوامل المساعدة الخلوية او الانزيمات (enzymes) التي تمكن التفاعلات الكيميائية من الحدوث بمعدل يتماشى ووجود الحياة، هي جميعها بروتينات او عديد الببتيدات. وتختلف البروتينات في اشكالها واحجامها وخصائصها الفيزيائية والكيميائية، وتؤثر هذه الفروق في عديد من النشاطات الحيوية. وتكون بعض البروتينات بشكل تقريبي على هيئة جزيئات مستقيمة تزودنا عند توجيهها بشكل ملائم بتركيبات يمكن رؤيتها بالعين المجردة وهي ذات قوة عظيمة، كما هي الحال في الاوتار والجلد والشعر والقرون. في حين تبنى بروتينات اخرى لتزودنا بالآلية اللازمة لانقباض العضلات وانبساطها، وهناك بروتينات تدخل في العمليات التي تتمكن بواسطتها الخلايا من تمييز بعضها بعضا، كما أنها تشارك في تفاعلات المناعة.

وعندما تتحلل البروتينات مائيا بفعل الانزيمات او المواد الكيميائية فانها تنتج عددا من الاحماض الامينية المختلفة. وتبنى البروتينات البسيطة (simple proteins) على وجه التحديد من الاحماض الامينية، الا ان التحليل المائي لبروتينات اخرى ينتج عنه وحدات غير الاحماض الامينية، وتعرف هذه البروتينات بالبروتينات المقترنة (conjugate proteins). ومن اكثر المحتويات الاضافية الموجودة في العديد من البروتينات المقترنة شيوعاً واهمية: البورفيرينات (porphyrins) (وتوجد في بروتينات الهيم)، والفلافينات (flavins) (وتوجد في البروتينات الفلافينية)، والاحماض النووية (nucleic acids) (وتوجد في البروتينات النووية)، والكربوهيدرات (carbohydrates) (وتوجد في البروتينات السكرية)، والليبيدات (lipids) (وتوجد في الليبيدات البروتينية).

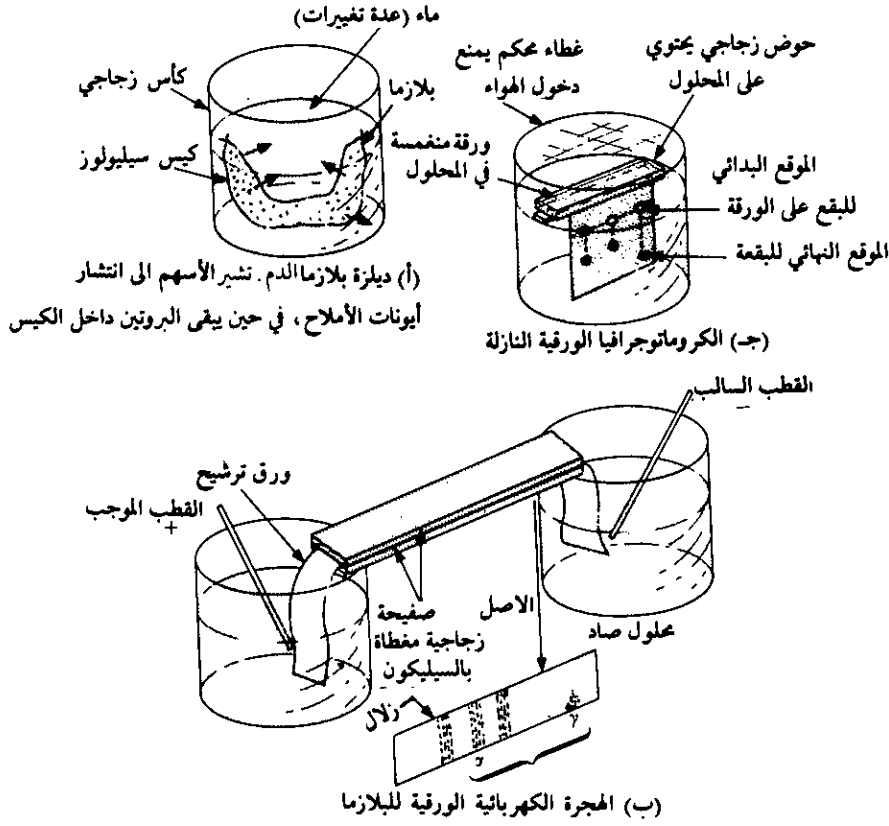
وتشير عملية التحليل المائي الى وجود حوالي عشرين حامضاً امينياً مختلفاً في البروتين، وقد يتكرر وجود أي واحد منها عدة مرات. على اية حال، فان عدد الاحماض الامينية الموجودة في بروتين واحد معين والترتيب الذي تصطف فيه يمثل خاصية محددة لذلك البروتين وهو ما يعرف بالتركيب الاولي (primary structure) للبروتين. وهذا يتناقض مع بعض الجزئيات البيولوجية الكبيرة ومن بينها النشاء والجلايكوجين حيث تختلف الجزئيات اختلافاً بسيطاً في تركيبها التفصيلي وفي حجمها (الفصل ٤ - ٦).

وعندما ترتبط الاحماض الامينية مع بعضها في سلاسل - كما هي الحال في الببتيدات والبروتينات - فانها تكون مرتبطة بطبيعة الحال على شكل اتحاد كيميائي، حيث ترتبط كل وحدة من حامض اميني مع جارتها بواسطة رابطة ببتيدية (peptide linkage). وتسمى كل وحدة من هذه الاحماض الامينية المتحدة باسم جذر الحامض الاميني (amino acid residue).

وكثيرا ما تكون البروتينات ذات اوزان جزيئية كبيرة، وعلى سبيل المثال فان الوزن الجزيئي لبروتين العضل المسمى بالاكтомиوسين (actomyosin) يبلغ حوالي ١٤ مليون دالتون. والمواد الشبيهة بالبروتينات والتي تقل اوزانها الجزيئية عن حوالي ٥٠٠٠ دالتون تدعى عادة بالببتيدات (peptides). وكنتيجة لوزنها الجزيئي العالي، تكوّن البروتينات محاليل غروية بدلا من المحاليل الحقيقية. وهكذا تنشر الدقائق الغروية الضوء المنبعث الى المحلول (تأثير تندال Tyndall effect)، كما انها تحمل شحنات كهربائية. وعندما تتعرض الى قوة تمخيفية كبيرة في جهاز التمخيض فائق السرعة (ultracentrifuge)، تترسب الجسيمات الغروية الكبيرة بسرعة اكبر من الجسيمات الصغيرة. وهذا الاستخدام لجهاز التمخيض الفائق السرعة هو بوضوح امتداد للتقنية التي تم ذكرها في الفصل الاول. وفي الحقيقة يمكن استخدام عملية التمخيض التمايزي كتقنية لتحديد الازان الجزيئية للبروتينات.

وهناك خاصية اخرى للمواد الغروية يمكن استخدامها لفصل البروتينات عن الجزيئات الصغيرة او الأيونات. فالتقنية المسماة بالحللول (الديليزة) (dialysis) يمكن تصوّرها وكأنها عملية تنخيل (sieving) يتضح استخدامها في المثال التالي: بلازما الدم سائل مائي يحتوي على عدد من البروتينات الذائبة وعلى العديد من الايونات غير العضوية وبخاصة ايونات الصوديوم والبوتاسيوم والكلور والبايكربونات. واذا ما وضعت البلازما في كيس من غشاء السليولوز ثم علّقت في كأس زجاجي يحتوي على الماء (انظر الشكل ٣ - ١، أ) فان ايونات الاملاح تنتشر عبر الغشاء مخلّقة جزيئات البروتينات التي لا تستطيع لكبر حجمها اختراق الثقوب الصغيرة في غشاء السليولوز.

ويمكن فصل خليط البروتينات كتلك الموجودة في البلازما بواسطة الهجرة الكهربائية (electrophoresis)، وبإسط الامثلة على هذه التقنية القيمة استخدام



شكل ٣ - ١

ثلاث تقنيات نافعة تستخدم في دراسة البروتينات والاحماض الامنية

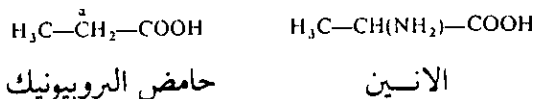
شريط من ورق الترشيح تبلغ ابعاده ٣٠×٤ سم. وبواسطة سحاحة يوضع، وبحرص، خط رفيع من البلازما يبلغ حجمه حوالي ٢٠ ميكروليتر، ويبعد حوالي ١٠ سم من احدى نهايتي ورقة الترشيح، ثم تغمس الورقة في

محلول صاد (buffer) رقمه الهيدروجيني ٨.٥. وتدعم الورقة بواسطة صفيحتين زجاجيتين بحيث تنغمس كل نهاية من نهايتها في المحلول الصاد. وتوصل الاقطاب الكهربائية في مصدر كهربائي ينتج جهدا يبلغ ٤ فولت / سم من طول الورقة. ويسبب هذا الجهد حركة بروتينات البلازما المشحونة على طول الورقة، بحيث ينجذب كل بروتين نحو القطب الكهربائي الذي يحمل شحنة مضادة للبروتين. وبعد حوالي ٢٠ ساعة تزال الورقة من الجهاز، ويتم تحديد المواقع التي اتخذتها البروتينات المختلفة بواسطة صبغ الورقة بصبغة مثل اميدو الاسود (amido black) وكما يوضح الشكل (١-٣، ب) يتحرك بروتين الزلال (albumen) الى ابعد مسافة في حين تنفصل جلوبيولينات البلازما (plasma globulins) الى كسرات تعرف بجلوبيولينات الفا وبيتا وجاما.

٣-٢ تركيب الاحماض الامينية - الفا وتأثير الرقم الهيدروجيني

(Structure of α - amino acids and the effect of pH).

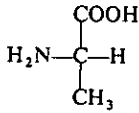
الوحدات الاساسية التي تبنى منها البروتينات والبيتيدات هي احماض كربوكسيلية مع مجموعة امين ترتبط بذرة الكربون المجاورة مباشرة لمجموعة الكربوكسيل. وهي لذلك تعرف بالاحماض الأمينية - الفا. وعلى سبيل المثال يشق الالانين (alanine) نظريا من حامض البروبيونيك (propionic acid).



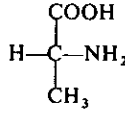
ولكل حامض اميني - الفا الصيغة العامة $\text{R}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ حيث يمكن ان تكون R واحدة من عشرين احتمالا للمجموعات الجانبية، وهذا ما سيتم

مناقشته في الجزء (٣ - ٣). وبالنسبة للالانين فان R هي مجموعة الميثيل (methyl group).

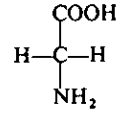
وبما ان الاحماض الامينية - الفا، تمتلك في العادة اربع مجموعات مختلفة ترتبط بذرة الكربون - الفا، فان كلا منها يوجد في احد شكلين فراغيين متناظرين (stereoisomeric forms)، الا ان هناك استثناء وحيداً وهو الجلايسين (glycine) الذي تكون فيه R هي الهيدروجين H. ويسمى هذان الشكلان اليميني (D) dextro واليسارى (L) laevo وذلك تبعاً لترتيب الذرات فيهما. وينظر الى الرموز (D) و (L) وفقاً لما ينظر اليهما في الكربوهيدرات (الجزء ٤ - ١). ويكتب شكلا الالانين على النحو التالي، (وكل ما يجب ملاحظته هنا، انه حسب العرف، تكون مجموعة الامين في الالانين اليسارى لجهة اليسار عندما تكتب مجموعة الكربوكسيل الى اعلى):



الانين يسارى



الانين يميني



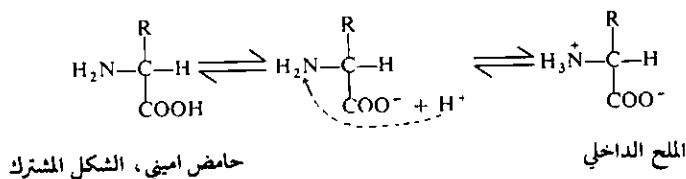
جلايسين (غير نشط ضوئياً)

وباستخدام النماذج، يمكن ان نوضح بسهولة بان الشكلين اليميني واليسارى غير متراكبين (وهما لذلك مختلفان)، الا انها في نفس الوقت يرتبطان كارتباط جسم بخياله في المرآة. وفي جميع النباتات والحيوانات والكائنات الحية الدقيقة تكون الاحماض الامينية - الفا الموجودة في البروتينات على هيئة الشكل اليسارى (L). اما الاحماض الامينية (D) فتوجد في الجدر الخلوية للبكتيريا (الجزء ٤ - ٧).

وتحتوي معظم المركبات التي تصادفنا في عمليات الايض الخلوي على اكثر من نوع واحد من المجموعات النشطة كيميائياً. فالاحماض الامينية - الفا، على سبيل المثال، تحتوي على مجموعة امين ومجموعة كربوكسيل. ومن المفيد ان نتذكر، ان

مختلف المجموعات النشطة الموجودة في مثل هذه الجزيئات يمكن للوهلة الاولى، وبشكل عام، ان نفترض انها تعمل مستقلة الواحدة منها عن الاخرى. وبناء عليه، تتفاعل في معظم الاحيان مجموعات الكربوكسيل في الاحماض الامينية بشكل مشابه لتلك التي في حامض الخليك (acetic acid)، متأينة ومكونة استرات واميدات وهكذا. وبشكل مشابه تستقبل مجموعات الامين في الاحماض الامينية بروتونا ($\text{—NH}_2 \xrightarrow{\text{H}^+} \text{—NH}_3^+$) او تتعرض لعملية استله (acetylation). وكما سنلاحظ لاحقا، تحتوي عدة احماض امينية على مراكز نشطة اخرى فمجموعات الهيدروكسيل، الشبيهة بتلك الموجودة في الكحولات الالفاتية (aliphatic alcohols)، تستطيع تكوين استرات او اثيرات، في حين تسلك تلك المجموعات المرتبطة بالحلقات العطرية (aromatic rings) كسلوك تلك الموجودة في الفينول. ومن ناحية اخرى، يجب ان نذكر ان هذا التعميم دليل مفيد فقط، اذ انه في الحالات الاكثر تعقيدا تستطيع مجموعة نشطة واحدة ان تؤثر الى حد ما في مجموعة اخرى، وخاصة اذا ما كانت هاتان المجموعتان تقعان بالقرب من بعضهما في الجزيء.

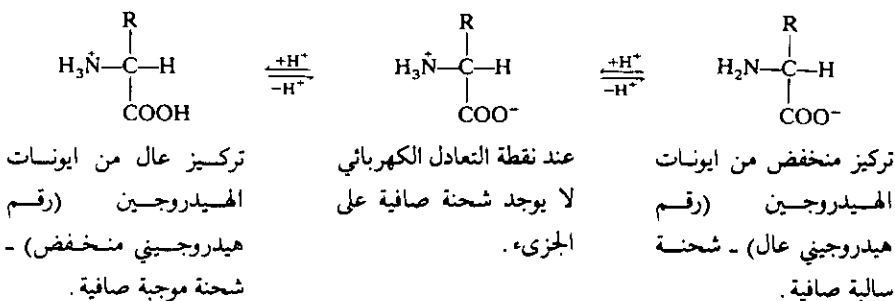
وفي المحلول المائي، تتأين الاحماض الامينية - الفا لتكون ما يسمى احيانا بالملح الداخلي (internal salt) او الايون المذبذب (zwitterion):



تفقد مجموعة الكربوكسيل بروتونا واحدا فتصبح سالبة الشحنة في حين تكتسب مجموعة الامين شحنة موجبة نتيجة استقبالتها لبروتون. ويشجع هذا التأين

القرب الشديد بين مجموعة الكربوكسيل ومجموعة الامين كما ينتج عنه ان تمتلك الاحماض الامينية عزما ثنائي الاقطاب (dipole moment) عاليا مما يجعل معظم هذه الاحماض كثير الذائبية في الماء. كما تعتمد ذائبيتها على طبيعة المجموعات الجانبية (R)، وهكذا فان الحامض الاميني الفا المسمى حامض الجلوتاميك (glutamic acid) ($-R = -CH_2CH_2COOH$) هو اكثر ذائبية في الماء من الفالين ($-R = -CH(CH_3)_2$) (valine) لان حامض الجلوتاميك يحتوي على مركز ايوني اضافي في حين يحتوي الفالين على سلسلة جانبية غير مستقطبة وهو لذلك كاره للماء.

وتتأثر خصائص الاحماض الامينية، والبروتينات - في الواقع ايضا - تأثيراً كبيراً بتركيز ايونات الهيدروجين في المحلول الذي توجد فيه. فعندما تكون في محلول حامضي فانها تميل لان تأخذ أيونات الهيدروجين لتصبح موجبة الشحنة. أما في المحلول القاعدي فانها تفقد البروتونات، وبهذا الفقدان تكتسب شحنة سالبة.



ولما كانت الاحماض الامينية تكتسب أيونات الهيدروجين أو تطلقها بسهولة - معتمدة على الرقم الهيدروجيني للمحلول - فإنها تعمل كمحاليل صادة (buffers) تميل لمقاومة التغيرات الكبيرة في الرقم الهيدروجيني عند اضافة الحامض الى المحلول او ازالته منه. وفي الخلايا، وبلازما الدم، تلعب البروتينات دوراً حيوياً في تنظيم التغيرات في الرقم الهيدروجيني مما يؤدي الى منع حدوثها (الجزء ١٨ - ٣). وهذا أمر

هام جداً لأن نشاط العديد من الانزيمات يتأثر بالرقم الهيدروجيني (الجزء ٦ - ٥).

والمحلول الصاد محلول يحتوي على حامض ضعيف (HA) بالإضافة الى ملح ذلك الحامض الضعيف وهو الذي يزود بالايونات السالبة للحامض (A^-) بسبب درجة تأينه العالية. ويمكن كتابة انحلال الحامض الضعيف في الشكل العام التالي:



ويعتمد تركيز ايونات الهيدروجين في المحلول الصّاد على ثلاث كميات: تراكيز كل من الحامض غير المتحلل (HA) والايون السالب (A^-) ، وكذلك على ثابت الانحلال للحامض [K_a] حيث:

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad (٢ - ٣)$$

ويرتبط الرقم الهيدروجيني للمحلول بهذه الكميات الثلاثة. وعند اعادة ترتيب المعادلة (٢ - ٣) واخذ اللوغارتمات:

$$\log H^+ = \log K_a + \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (٣ - ٣)$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

وتعرف المعادلة الاخيرة بمعادلة هندرسون هاسلبالخ (- Henderson Hasselbalch equation) ويكون فيها pK_a هو اللوغارتم السالب لثابت الانحلال K_a . ويتج التعبير النهائي من حقيقة هي ان $-\log ([HA]/[A^-])$ يساوي $+\log ([A^-]/[HA])$

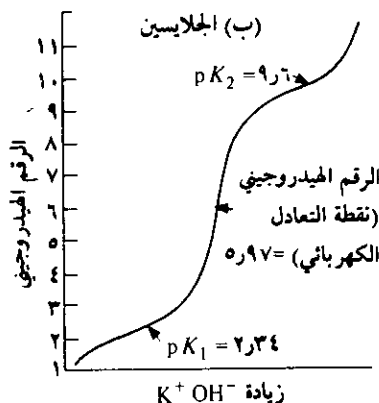
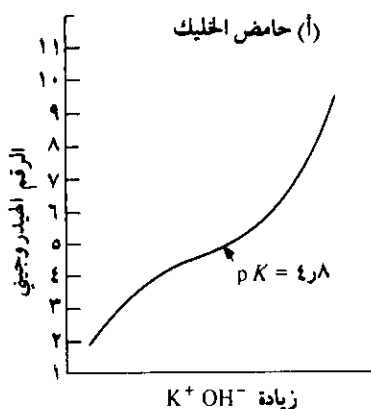
وحتى نفهم طريقة عمل نظام المحلول الصاد، دعنا نتخيل ان هناك نظاما يتألف من خزانين احدهما هو الحامض HA والآخر هو الايون السالب A^- . ويعتمد الحجم النسبي للخزانين على عدد مولات الحامض وملح الحامض المستخدم لعمل المحلول الصاد. وعند اضافة ايونات هيدروجين غريبة الى المحلول الصاد فانها تتحد مع أيونات A^- لتكوّن جزيئات HA، وهكذا يزداد حجم خزان HA بكمية قليلة جدا ($+\Delta HA$)، وبشكل متناظر ينقص حجم خزان A^- ($-\Delta A^-$). وعلى العكس من ذلك، فعند اضافة ايونات هيدروكسيل غريبة، فإنها تتحد مع أيونات الهيدروجين لتعطي جزيئات الماء المتعادلة. وهكذا يخلت التوازن المبين في المعادلة (١-٣) مما يؤدي الى استنفاد جزيئات خزان HA بقدر زهيد والى ازدياد ايونات A^- بقدر زهيد ايضا. وما دامت هذه النسب

$$\frac{[A^- - \Delta A^-]}{[HA + \Delta HA]} \quad \text{أو} \quad \frac{[A^- + \Delta A^-]}{[HA - \Delta HA]}$$

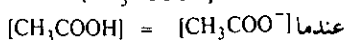
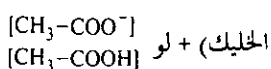
لست مختلفة كثيراً عن حاصل القسمة الاصيلي $\frac{[A^-]}{[HA]}$ ، فإن الرقم الهيدروجيني يبقى ثابتاً تقريباً.

وبالنسبة لحامض كربوكسيلي ضعيف كحامض الخليك، فان الرقم الهيدروجيني الذي يحدث عنده التآين بمعدل ٥٠٪ يساوي قيمة pK_a للحامض. وهذا واضح من حقيقة انه اذا كان $[A^-] = [HA]$ فان $\log 1 = ([A^-]/[HA])$ وهو يساوي صفراً. وتمتلك الاحماض المختلفة قيماً مختلفة لـ pK_a . لذلك فان التآين بمعدل ٥٠٪ يحدث على قيم مختلفة للرقم الهيدروجيني. وبالطبع، فان عملية الصد تكون في حدودها القصوى عند مستويات الرقم الهيدروجيني التي يكون فيها $[A^-]$ و $[HA]$ متساوية تقريبا اي قريبة من قيمة pK_a (الشكل ٢-٣، أ).

وتنطبق المبادئ نفسها على الاحماض الامينية، الا ان الوضع اكثر تعقيداً بسبب وجود قيمتين مختلفتين لـ pK_a على الاقل - احدهما تطابق التآين بمعدل ٥٠٪ لمجموعة الكربوكسيل، والاخرى تطابق التآين بمعدل ٥٠٪ لمجموعة الامين، وبناء على ذلك، يوجد عادة ثلاثة انواع جزيئية (احيانا اكثر) عند قيم مختلفة للرقم الهيدروجيني، كما يشير منحنى المعايرة الموضح في الشكل (٣-٢، ب). وفي النتيجة، تمتلك معظم الاحماض الامينية مستويين من الرقم الهيدروجيني تكون قوة الصدم بينهما واضحة، غير انه باستثناء الحامض الاميني الهستيدين (histidine) فان اياً من هذين المستويين لا يقع بين ٦.٢ و ٧.٨ وهو امر هام بالنسبة للخلايا الحية. وفي الواقع، فان نقطة التعادل الكهربائي التي يكون فيها الصدم في حدوده الدنيا تقع عادة ضمن هذين المستويين. ونقطة التعادل الكهربائي هي الرقم الهيدروجيني التي يوجد عندها الايون المذبذب والتي لا يمتلك الجزيء عندها شحنة صافية. وعند نقطة التعادل الكهربائي لا يتحرك الحامض الاميني اذا تعرض لهجرة كهربائية، وعلى العكس من ذلك، فان تغيير الرقم الهيدروجيني للمحلول الصاد الى الرقم الذي تحدث عنده الهجرة الكهربائية، يمكن أن يؤدي الى تحريك الاحماض الامينية نحو القطب الموجب او القطب السالب او ان لا تتحرك اطلاقاً. ونقطة التعادل الكهربائي هي الرقم الهيدروجيني الذي يساوي عددياً $(\frac{1}{2}pK_1 + \frac{1}{2}pK_2)$ حيث pK هي قيمة pK لتحويل ٥٠٪ من الحامض الى ملح ذلك الحامض و pK_2 هي قيمة pK المقابلة لتآين ٥٠٪ من مجموعة الامين.



الرقم الهيدروجيني $pK =$ (حمض)



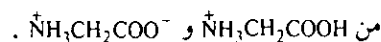
فان الرقم الهيدروجيني $pK = 4.8$

وهذا هو الرقم الهيدروجيني لا على صد كما

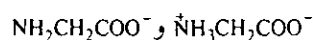
توضحه حقيقة وجود زيادة قليلة نسبيا في

الرقم الهيدروجيني نتيجة ازدياد تركيز $[OH^-]$

عند pK_1 توجد تراكيز متساوية



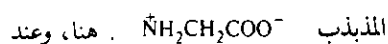
عند pK_2 توجد تراكيز متساوية من



وهكذا توجد منطقتان يكون عندهما الصد
عالياً.

عند $\frac{1}{2} pK_1 + \frac{1}{2} pK_2$ (٤٫٨ + ٩٫٦)

فإن النوع الأيوني الوحيد هو الايون



نقطة التعادل الكهربائي يكون الصد قليلاً

(الرقم الهيدروجيني = ٥٫٩٧).

شكل ٣ - ٢

منحنى المعايرة لـ (أ) حامض الخليك و(ب) الجلايسين ضد محلول

هيدروكسيد البوتاسيوم.

٣ - ٣ جذور الاحماض الامينية المفردة

(Individual amino acid residues)

ان المجموعات الجانبية للاحماض الامينية - الفا (الشكل ٣ - ٣) الموجودة في البروتين تحدّد الى حد كبير تركيبه ثلاثي الابعاد وخصائصه . وبشكل عام يمكن تقسيم المجموعات الجانبية الى خمسة انواع بالرغم من احتواء بعض الاحماض الامينية على مجموعات جانبية يمكن تصنيفها في اكثر من طريقة واحدة:

(أ) غير مستقطبة

(ب) كحولية

(ج) تلك المحتوية على كبريت

(د) حامضية وقاعدية

(هـ) حلقيّة متجانسة او غير متجانسة .

وعلاوة على ذلك هناك (و) حامضان ايمينيان (imino acids) يوجدان في بروتينات عدة .

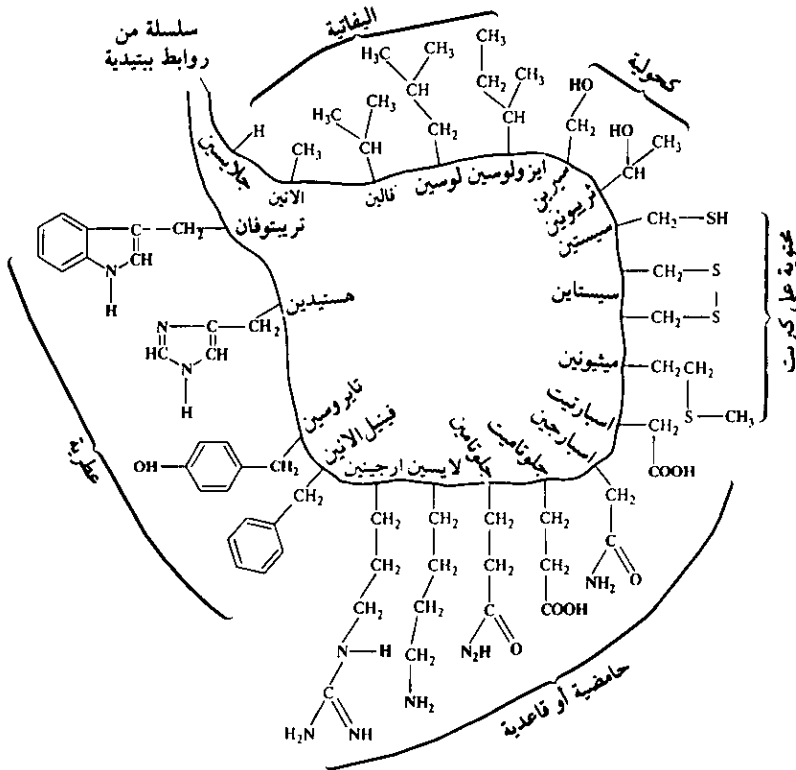
(أ) احماض امينية ذات مجموعات جانبية غير مستقطبة .

ان المجموعات الجانبية للاحماض الامينية غير المستقطبة (اللوسين اليساري (L - leucine) والايزولوسين اليساري (L - isoleucine) والفالين اليساري (L - valine) والفينيل الانين اليساري (L - phenylalanine) هي كارهة للماء وتميل للانجذاب الى مركبات اخرى غير مستقطبة . وتساعد هذه القوة الجاذبة على الحفاظ

على التركيب الثلاثي الابعاد للبروتينات وقد ينتج عنها تكوين جسور غير مستقطبة ضعيفة (weak non-polar bridges). وهذا النوع من الانجذاب مشابه لذلك الذي يحدث بين جزيئات البارافين.

(ب) احماض امينية محتوية على مجموعات هيدروكسيل غير عطرية.

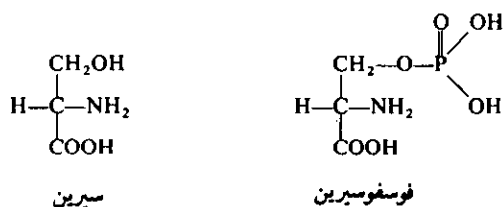
ان مجموعات الهيدروكسيل في الاحماض الامينية - الفا الكحولية مثل السيرين اليسارى (L - serine) والثريونين اليسارى (L - threonine) هامة جدا في العديد



شكل ٣ - ٣

المجموعات الجانبية للاحماض الامينية مصنفة في ست مجموعات رئيسية

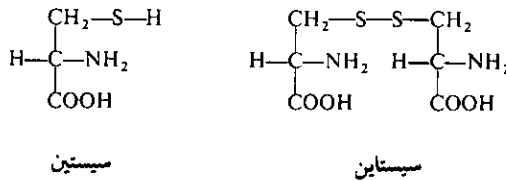
من البروتينات لان لها القدرة على تكوين روابط الاستروالاثير. وكثيرا ما تصل هذه الروابط البروتين مع مجموعة ملحقة (prosthetic group). وفي بعض الانزيمات يمكن ان تربط المواد المتفاعلة الى الجزء النشط حفزيا في الانزيم. واحيانا ترتبط مجموعة الفوسفات مع مجموعة الهيدروكسيل في السيرين. وهذا يحدث، على سبيل المثال، لبعض جذور السيرين الموجودة في الكاسيين، البروتين الموجود في الحليب والجبن:



(ج) احمض امينية ذات مجموعات جانبية تحتوي على الكبريت.

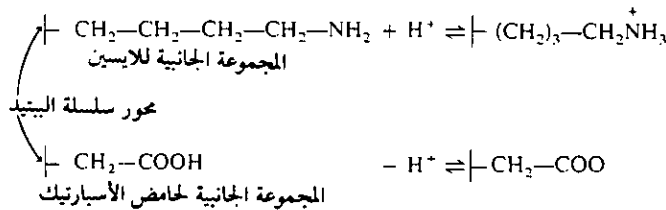
يشبه السيستين (cysteine)، وهو احد الاحماض الامينية المحتوية على الكبريت، السيرين فيما عدا انه يحتوي على مجموعة السلفهايدريل (sulphydryl group) بدلاً من مجموعة الهيدروكسيل. وهو كثيرا ما يعمل كعامل مختزل، ذلك ان ذرة الهيدروجين في مجموعة السلفهايدريل تفقد بسهولة اكثر بالمقارنة مع مجموعة الهيدروكسيل (قارن في الكيمياء غير العضوية خصائص كبريتيد الهيدروجين (H_2S) والماء (H_2O). وفي عدد من الانزيمات، تكون ذرة الكبريت في السيستين هامة لانها تزود نقطة الارتباط للمواد المتفاعلة - ويوضح الشكل (١١ - ٤) مثالا على ذلك.

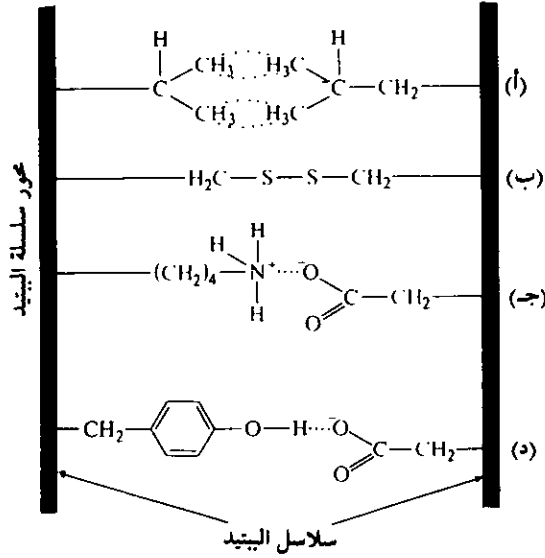
وكثيرا ما تشترك مجموعات السلفهايدريل لجذور السيستين في الحفاظ على التركيب ثلاثي الابعاد للبروتينات . ويستطيع جذرا سيستين ان يربط زوجا من سلاسل عديد الببتيد مع بعضهما ، او ان يكونا رابطة بين جزئين من سلسلة منفردة . وتسمى الرابطة بجسر ثنائي الكبريتيد (disulphide bridge) (الشكل ٣-٤ ، ب) ، وهي في الواقع تتضمن تغييرا تأكسديا ينتج عنه تكوين الحامض الاميني - الفا الثنائي او المزدوج والمسمى بالسيستاتين اليسارى (L - cystine) :



(د) احماض امينية ثنائية الحامض وثنائية القاعدة

لقد ذكرنا عن القوة المنظمة التي تمنحها المجموعات الطرفية المتأينة في سلاسل الببتيد ، الا ان معظم القوة المنظمة في البروتينات تنتج عن المجموعات الجانبية للاحماض الامينية ثنائية القاعدة وثنائية الحامض . فجذر اللايسين الذي يستطيع ان يأخذ بروتونا هو مثال على الحالة الاولى (ثنائية القاعدة) وحامض الاسبارتيك الذي يستطيع ان يفقد بروتونا هو مثال على الحالة الثانية (ثنائية الحامض) :





شكل ٣ - ٤

اربعة انواع من الجسور تربط سلاسل الببتيد مع بعضها:

- (أ) جسر غير مستقطب بين الفالين واللويسين.
- (ب) جسر ثنائي الكبريتيد متكوّن بسبب وجود جزيئات السيستين في السلسلتين.
- (ج) رابطة أيونية بين اللايسين والاسبارتيت
- (د) رابطة هيدروجينية بين التايروسين والاسبارتيت

وتكون نقطة التعادل الكهربائي للاحماض الامينية ثنائية القاعدة او ثنائية الحامض عادة اعلى او اقل من تلك لمعظم الاحماض الامينية الاخرى. ان نقطة التعادل الكهربائي للايسين الحر والاسبارتيت الحر هي ٩٧ و ٢٩ على التوالي.

تمكّن المجموعات الجانبية لهذه الاحماض الامينية القاعدية والحامضية بعض الانزيمات من الاتحاد مع موادها المتفاعلة. وعلاوة على ذلك فانها مهمة في الحفاظ على التركيب الثلاثي الابعاد لبعض البروتينات وذلك عن طريق تكوين جسور ايونية او ملحية (الشكل ٣-٤، ج). ويتضمن الجسر الايوني جذبا الكتروستاتيا بين مجموعة جانبية موجبة الشحنة واخرى سالبة الشحنة.

وعلى النقيض من الاحماض الامينية الالفاتية البسيطة، فان المجموعات الجانبية لجذور الاحماض الامينية الحامضية والقاعدية تنجذب نحو الماء بسبب طبيعتها الايونية. وهناك دليل يوحى بانه في بعض البروتينات (على سبيل المثال الهيموجلوبين) يحتوي القسم الداخلي من الجزيء على عدة مجموعات جانبية كارهة للماء في احماض امينية. (مشتقة من احماض امينية اليفاتية بسيطة ومن الفينيل الانين)، في حين يكون السطح الخارجي، والملامس للماء تحت الظروف الفسيولوجية، محاطاً بالعديد من جذور الاحماض الامينية الحامضية والقاعدية العاشقة للماء.

(هـ) احماض امينية ذات مجموعات جانبية محتوية على حلقات متجانسة او غير متجانسة.

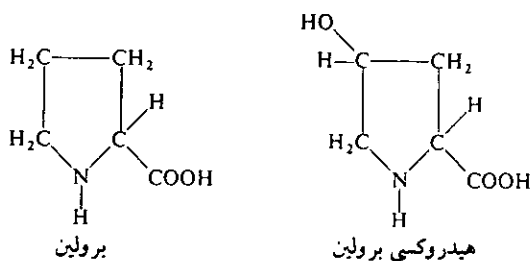
تحتوي الاحماض الامينية الاربعة التريتوفان اليسارى (L - tryptophan) والهستيدين اليسارى (L - histidine) والتايروسين اليسارى (L - tyrosine) والفينيل الانين اليسارى (L - phenylalanine) على مجموعات جانبية تحتوي على حلقات البنزين او حلقات غير متجانسة (الشكل ٣-٣). ففي الهستيدين والتريتوفان، كما هي الحال في المركبات الحلقية المتجانسة، لا يمكن ان نعزوها الى روابط الحلقات سواء اكانت خصائص رابطة مزدوجة ام رابطة مفردة، ذلك ان كلا

منها هجين من النوعين . وستتطرق في الفصول القادمة إلى المركبات الأخرى المحتوية على ما يسمى بالروابط العطرية وهي تشتمل على عدة فيتامينات وعلى قواعد الأحماض النووية.

إن مجموعة الهيدروكسيل في التايروسين حامضية ضعيفة مثالها مثال الفينول، وتستطيع المشاركة في تكوين الروابط الهيدروجينية مكونة روابط بين السلاسل الجانبية للأحماض الأمينية (الشكل ٣-٤، د). وعلاوة على ذلك، كثيرا ما تؤدي الأحماض الأمينية العطرية وظيفة هامة عن طريق إبقاء المواد المتفاعلة أو الأجزاء الملحقة في مكانها. وهذا القول صحيح وبشكل خاص بالنسبة لحلقة الأيميدازول (imidazole) في الهيستيدين. وفي الميوجلوبين، على سبيل المثال، يوجد أيون حديدوز في مركز حلقة البورفيرن، كما أنه يرتبط أيضا مع ذرة نيتروجين الهيستيدين.

(و) الأحماض الأمينية

يوجد البرولين اليساري (L - proline) والهيدروكسي برولين اليساري (L- hydroxyproline) جنبا إلى جنب مع الأحماض الأمينية - الفا الحقيقية في العديد من البروتينات وخاصة في بروتين الكولاجين (collagen)، أحد مكونات الغضروف. وهما أحماض أمينية، إلا أنها كثيرا الشبه بالأحماض الأمينية التي يكونان معها روابط ببتيدية بالطريقة العادية :



وعلى اية حال، وبسبب مجموعة الالامينو، فان ذرات الكربون - الفا تعد جزءا من الحلقة غير المتجانسة الخماسية الذرات. وبالتالي فان زوايا الروابط الببتيدية المحتوية عليهما تختلف نوعا ما من القيم المميزة للاحماض الالامينية الحقيقية. والنتيجة هي ان الاحماض الالامينية تميل الى انتاج اتحاد ببتيدي محرف، وهذا هو احد الاسباب التي تجعل العديد من البروتينات تمتلك طوبوغرافيا جزيئية معقدة.

٣ - ٤ بعض التفاعلات الهامة للاحماض الالامينية

(Some important reactions of amino acids)

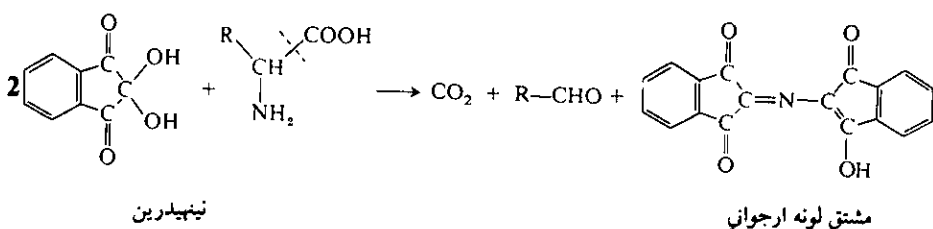
تعرض الاحماض الالامينية لتفاعلات عديدة هامة بالنسبة للاستقصاء النوعي والعدي للبروتينات. ويعتمد الكشف عن البروتينات في النهاية على تفاعلات جذور الاحماض الالامينية التي تحتويها.

(أ) تجربة بيوريت (The Biuret test)

يستجيب لهذه التجربة اي مركب يحتوي على رابطتي بيتيد قريبتين من بعضهما او اكثر. وبالرغم من ان البروتينات تعطي تفاعلا موجبا، الا انها ليست متخصصة تماما للبروتينات. عندما تضاف كبريتات النحاس في محلول قاعدي الى محلول البروتين، ينتج لون بنفسجي ارجواني بسبب تكوين معقد نحاسي.

(ب) تجربة النينهيدرين (The ninhydrin test)

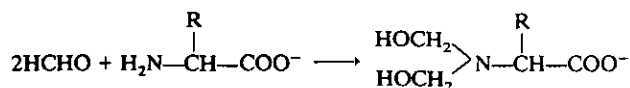
تعمل هذه التجربة بشكل افضل مع مجموعات الامين الحرة، لذا فانه يحلل البروتين مائيا في العادة بواسطة غليه مع حامض الكلورديريك. وعندما يسخن محلول مخفف من ثلاثي كيتوهيد ريندين (triketohydrindene) (نينهيدرين) مع احماض الالامينية يتكون لون ارجواني نتيجة التفاعل التالي:



وهذا التفاعل قيم بشكل خاص في قياس كميات الاحماض الامينية المفردة في البروتينات بعد فصل نواتج التحليل المائي للبروتين بواسطة الكروماتوجرافيا (الشكل ١-٣، ج).

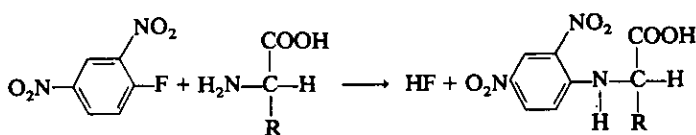
(ج) المعايرة بالفورمول (The formol titration)

لما كانت الاحماض الامينية مواد امفوتيرية (amphoteric substances)، فإنها تتفاعل مع الاحماض ومع القواعد لانتاج املاح من مختلف الانواع. وبالتالي فان معايرة بسيطة مع الحوامض او القواعد غير ممكنة الاستخدام. اما اذا سدت مجموعة الامين بحيث لا تستطيع التفاعل كقاعدة فان معايرة مجموعة (او مجموعات) الكربوكسيل مع محلول عياري من هيدروكسيد الصوديوم تصبح محتملة. ويمكن سد مجموعة الامين باضافة المزيد من الفورمالدهايد الذي يتعرض لتفاعلات اضافية مع ذرات الهيدروجين والنيتروجين في مجموعات الامين :



(د) محلول سانجر DNFB (Sanger's reagent)

يتفاعل ٢، ٤ - ثنائي نيتروفلوروبنزين (2, 4 Dinitrofluorobenzene; DNFB) مع مجموعات الامين في الاحماض الامينية مع ازالة فلوريد الهيدروجين (hydrogen fluoride) ليكون مشتقات ثنائي النيتروفينيل الصفراء :



وهذه مواد ثابتة الى حد ما ويمكن فصلها والتعرف عليها بواسطة الكروماتوجرافيا.

ويحدث التفاعل حتى عند وجود الاحماض الامينية على هيئة جذور في البروتين او سلسلة الببتيد، حيث يشكل الحامض الاميني في احد نهايتي السلسلة مشتقا من مشتقات DNFB. ويمكن التعرف على هذا الحامض الاميني المميز بسهولة بعد ازالته بواسطة عملية التحليل المائي. وهذا يزودنا بوسيلة للتعرف على الحامض الاميني الذي كان يشغل في الاصل موقعا طرفيا في نهاية سلسلة الببتيد المحتوية على مجموعة الامين الحرة. وتنطلق باقي جذور الاحماض الامينية الموجودة اصلا على شكل احماض امينية حرة ولا تشكل مشتقات.

(هـ) كروماتوجرافيا التبادل الايوني (Ion exchange chromatography)

وهذه التقنية، بخلاف الكروماتوجرافيا الورقية، تلائم التقدير الكمي للاحماض الامينية الموجودة في خليط. يوضع راتينج (resin) تبادل ايوني ملائم مثل البوليسيتايرين المسلفن (sulphonated polystyrene) في عمود زجاجي طويل مملوء بمحلول صاد حامضي مخفف. ويوضع محلول الاحماض الامينية في اعلى العمود في محلول صاد رقمه الهيدروجيني ٣. ويسمح للمحلول بالنزول تدريجيا من اسفل العمود، ويزاد الرقم الهيدروجيني تدريجيا. ولما كانت الاحماض الامينية القاعدية مثل اللايسين والاسبارجين والجلوتامين موجبة الشحنة عند الرقم الهيدروجيني المنخفض، فانها تنجذب نحو المجموعات السالبة الشحنة على الراتينج. وبالعكس، لا تمتلك

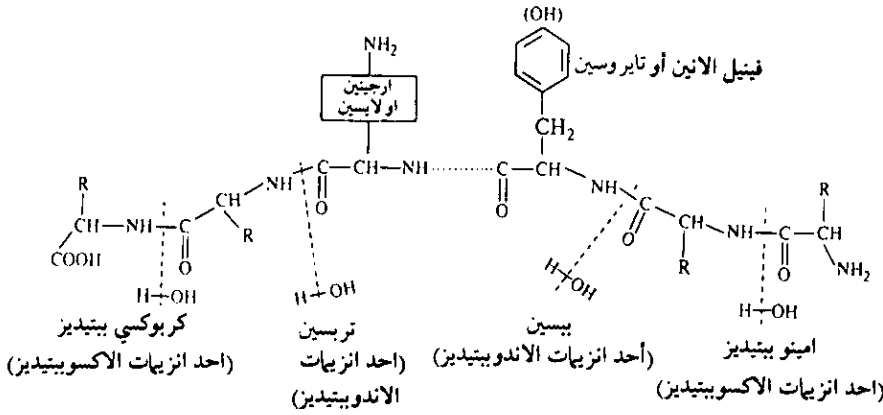
الاحماض الامينية الحامضية اية قابلية نحو الراتينج فتمر بسرعة الى اسفل العمود مع المحلول . وبعد ذلك بفترة تخرج الاحماض الامينية غير المستقطبة من العمود، واخيرا يتم استخلاص الاحماض الامينية القاعدية من الراتينج . ولما كان المحلول المحتوي على الاحماض الامينية الذائبة يقطر من قاعدة العمود فانه يجمع في انابيب اختبار وفي كسرات يبلغ حجمها حوالي ١ مليلتر. وعند اضافة محلول النينهيدرين الى الانبوب فانه يمكن تقدير كل نوع من الاحماض الامينية بواسطة مقياس اللون (colorimeter) . ولما كان كل حامض اميني يمر من اسفل العمود بنسبة مميزة، فانه يمكن حساب المقدار الاجمالي للاحماض الامينية المفردة في الخليط الاصلي . لقد وصلت هذه التقنية الان مرحلة متقدمة من التطور.

٣ - ٥ التركيب الاولي للبيتيدات والبروتينات

(The primary structure of peptides and proteins)

يجب ان نتذكر (الجزء ٣ - ١) ان التركيب الاولي للبروتين يتعلق بعدد الاحماض الامينية وانواعها وترتيبها في سلسلة عديد الببتيد . ويتم تحديد النسبة المثوية لكل واحد من الاحماض الامينية العشرين الموجودة بواسطة الاستخدام الكمي لكروماتوجرافيا التبادل الايوني، اما تحديد الترتيب الذي توجد فيه هذه الاحماض فانه عملية مستهلكة للوقت وشاقة.

وقد كان رائد احدى الطرق للقيام بهذه العملية ف. سانجر (F. Sanger) في الفترة من ١٩٥٠ الى ١٩٦٠ . واعتمدت هذه العملية على التحليل المائي التدريجي للجزء باستخدام انزيمات متخصصة لمهاجمة نقاط معينة من سلاسل عديد الببتيد . ويوضح الشكل (٣ - ٥) اربعة امثلة منها.



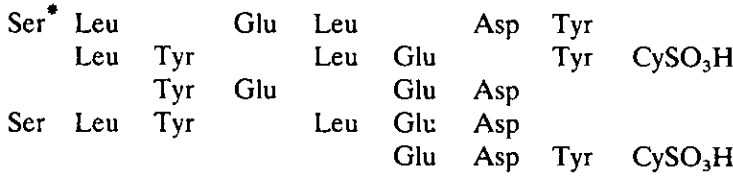
شكل ٣ - ٥

كيف تهاجم انزيمات الببتيداز المختلفة البروتينات . تحلل انزيمات الاكسوبيتيداز مائيا الاحماض الامينية الطرفية ، في حين تحلل انزيمات الاندوبيتيداز مائيا روابط الببتيد الموجودة داخل سلسلة الببتيد . لاحظ تخصص انزيمات التربسين والبسين .

وهناك تقنية ثانية مشابهة ، وقد كان سانجر رائدها ايضا ، وهي تتضمن التحليل المائي الجزئي لعدد الببتيدات بواسطة الحامض ، ثم تفصل الببتيدات الصغيرة بواسطة الكروماتوجرافيا او الهجرة الكهربائية او كليهما قبل عملية التعرف . ويتم وضع المعلومات الناتجة عن هذه الطريقة سويا مع التركيب الاصلي الذي تم التوصل اليه بطريقة شبيهة بتجميع القطع في أحجية الصور المقطوعة ، ويمكن توضيح ذلك في المثال التالي المتعلق بالبروتين البسيط المسمى بالانسولين (insulin)⁺ يمكن تقسيم جزى الانسولين الى عدة اقسام بواسطة التحليل المائي الجزئي حامضيا . ويمكن فصل احد هذه الاقسام (يعرف الآن هذا القسم بأنه ينتمي الى

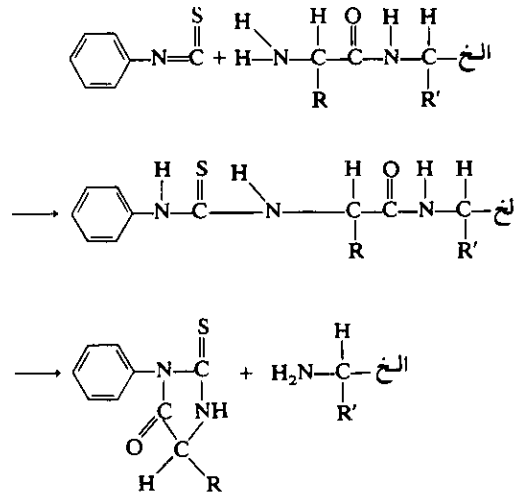
+ شكر: نشكر للسادة الناشرين مغروهيل (McGraw - Hill) ساجهم لنا باقتباس بعض العبارات من كتاب مبادئ الكيمياء الحيوية ، تأليف وايت وهاندلر وسميث .

السلسلة أ، شكل ٣-٦) من الخليط، وهذا القسم هو ببتيدي يحتوي على جذور تسعة
أحماض أمينية وينتج عن مزيد من التحليل المائي الدقيق خليط من ثنائي وثلاثي
ورباعي الببتيدات المحتوية على الأحماض الأمينية التالية:



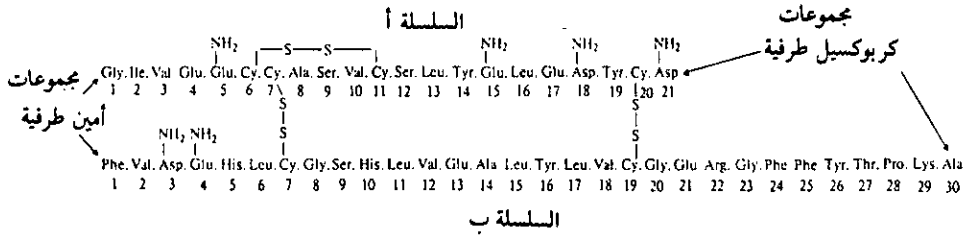
Ser Leu Tyr Glu Leu Glu Asp Tyr CySO₃H الترتيب:

والطريقة الأخرى لتحديد التركيب الأولي تعتمد على استخدام محلول مهاجم
ويزيل الحامض الأميني من نهاية سلسلة الببتيد المحتوية على مجموعة الأمين الحرة.
واحد هذه المحاليل هو فينيل ايزوثيوسيانيت (phenyl isothiocyanate) (محلول
ايدمان) (Edman's reagent) الذي يتفاعل مع الحامض الأميني الطرفي ويزيله على
شكل معقد تاركاً بقية سلسلة الببتيد سالمة. وبعد فصل هذا الحامض الأميني يمكن
إعادة العملية بشكل يسمح بإزالة جذور الأحماض الأمينية الواحد تلو الآخر ثم
التعرف عليها.



* Ser = سريين، Leu = ليوسين، Tyr = تايروسين، Glu = حامض الجلوتاميك، Asp = حامض الأسبارتيك،
CySO₃H = سيستين مؤكسد).

وباستخدام هذه الوسائل ووسائل اخرى مشابهة تم معرفة التراكيب الأولية لعدة ببتيدات، وقد تم توضيح التراكيب الأولية لعدد قليل نسبيا من البروتينات حتى الان، ومن بينها الانسولين الموضح تركيبه في الشكل ٣ - ٦.



شكل ٣ - ٦
التركيب الاولي للانسولين

والانسولين جزىء له حجم يمكن اعتباره كعديد ببتيد كبير او كبروتين صغير جدا وهو هرمون يفرزه البنكرياس في الفقاريات. ووظيفته الاساسية تنظيم ايض الكربوهيدرات في الحيوانات (الجزء ١٣ - ٦). وهو اول بروتين تم التعرف على تركيبه الاولي. ومن المعروف الان ان وزنه الجزيئي الحقيقي هو ٥٧٣٣ دالتون رغم ان التقديرات الاولية اشارت الى ضعفي هذه القيمة وذلك بسبب ميل الجزىء الى الديمرة. ولقد اوضح سانجر بان جزىء الانسولين يتألف من سلسلتي ببتيد تحتوي احدهما على جذور ٢١ حامضا امينيا (السلسلة أ) وتحتوي الثانية على ثلاثين جذرا (السلسلة ب)، وترتبط هاتان السلسلتان بجسري ثنائي كبريتيد (الشكل ٣-٦)، في حين يوجد جسر ثالث في السلسلة أ نفسها.

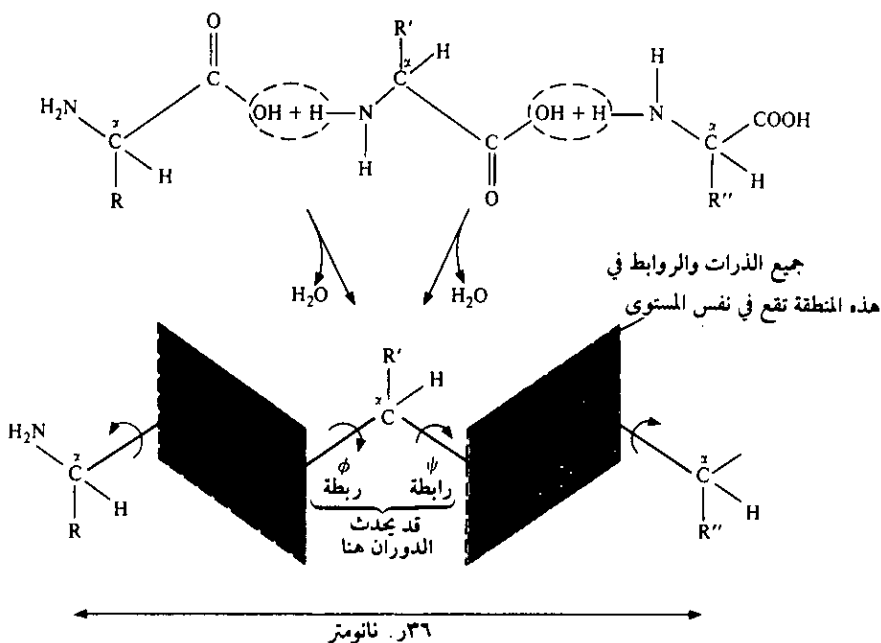
ولقد تم دراسة الانسولينات في العديد من الثدييات، حيث وجد انها تختلف فقط في تركيب الاحماض الامينية في السلسلة أ وفي المواقع ٨ و ٩ و ١٠. وتعدّ الانسولينات في الانسان والارنب حالات استثنائية، ففي الانسان يكون جذر الحامض الاميني الطرفي للسلسلة ب هو الثريونين بدلا من الالانين. وبالرغم من

ذلك، فان الانسولين البقري هرمون فعال جدا لمعالجة مرض السكري (diabetes mellitus) في الانسان، وهذه حقيقة توضح ان الاستجابات الفسيولوجية المتشابهة او المتطابقة يمكن اللجوء اليها احيانا بمواد شبيهة بالبروتينات ذات تركيب مختلف نوعا ما.

٣-٦ الرابطة الببتيدية - التركيب السطحي

(The peptide linkage - a planar structure)

تستطيع مجموعة الامين في حامض اميني الاتحاد مع مجموعة الكربوكسيل لحامض اميني آخر مع ازالة جزيء من الماء. والرابطة المتكونة هي في الاساس اميد مستبدل وتسمى بالرابطة الببتيدية وهي موضحة في الشكل (٣-٧).

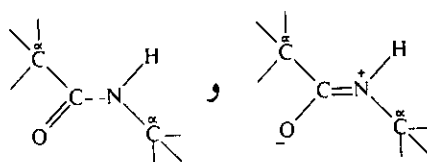


شكل ٣-٧

تكوين رابطتين ببتيديتين موضحتين للتوزيع السطحي لبعض الذرات في هذا المثال، تم تكوين ثلاثي الببتيد بازالة جزيئين من الماء من بين جذور ثلاثة احماض امينية.

ولما كانت الاحماض الامينية تحتوي على مجموعتين وظيفيتين (باستثناء تلك الموجودة في المجموعات الجانبية R)، فان هذه العملية قد تتكرر الى ما لا نهاية. لان احدى نهايتي الببتيد ما زالت تحتوي على مجموعة امين حرة، في حين تحتوي النهاية الاخرى على مجموعة كربوكسيل حرة. وفي المثال الموضح في الشكل (٣ - ٧) تم اتحاد ثلاثة احماض امينية مع فقدان جزيئين من الماء لتكوين ثلاثي ببتيد يحتوي على رابطتين ببتيديتين، ويشير المقطع "ثلاثي tri" الى وجود جذور ثلاثة احماض امينية.

وتزود الرابطة الببتيدية رباطا ثابتا بشكل خاص بين ذرة النيتروجين في حامض اميني وذرة الكربون في مجموعة الكربوكسيل لحامض اميني مجاور. ويمكن تفسير ثبات هذه الرابطة من حقيقة ان افضل تمثيل لها انها هجين بين الشكلين:



ان صفة الرابطة المزدوجة للرابطة بين ذرة الكربون في مجموعة الكربونيل وذرة النيتروجين يجعل الرابطة الببتيدية ذات سطح واحد (الشكل ٣ - ٧)، اي ان جميع الذرات تقع في مستوى واحد، كما هي الحال في الايثيلين. وتحتوي هذه المجموعة السطحية على ما مجموعه ست ذرات: ذرات الكربون الفاملحق بها مجموعات جانبية تمثل زوايا السطحين.

ولكل من رابطتي: النيتروجين والكربون (N-C) والكربون والكربون (C-C) (وسط الشكل ٧-٣) حرية الدوران بحيث تتخذ مواضع ذات حد أدنى من الطاقة، أو الحد الأعلى من الاحتمالية في الفراغ. وتعرف زوايا الانحراف ذات الاحتمالية العظمى بدوران رابطتي (ϕ) و (ψ) على التوالي. وتتحددان بدرجة كبيرة بخصائص كهربائية وفراغية للمجموعات العشرين المختلفة أو نحو ذلك من المجموعات الجانبية (R) للاحماض الامينية.

وهكذا نستطيع ان نتصور الرابطة الببتيدية ذات الطابع الصلب نوعا ما وهي تفرض مرونة محدودة على السلسلة الاولى من جزئى البروتين. وذلك على شكل سلسلة من السطوح (المستويات) المرتبطة عند زواياها والقادرة على الميلان كمجموعة واحدة متناسقة فيما بينها وبطرق مختلفة، غير ان هذه الطرق تتحدد بمتطلبات الجزئ ككل. وعلاوة على ذلك، فانه اذا كان لا يجوز للمجموعات الجانبية للاحماض الامينية ان تتداخل في امور بعضها (اي ان تظهر عاقبة للتشكيل الفراغي (steric hindrance) فهذا يعني ان ذرات الكربون - الفا على كل من جانبي الرابطة الببتيدية يجب ان تنظم فيها هذه المجموعات بطريقة ترانس (trans) بالنسبة لبعضها بعضا.

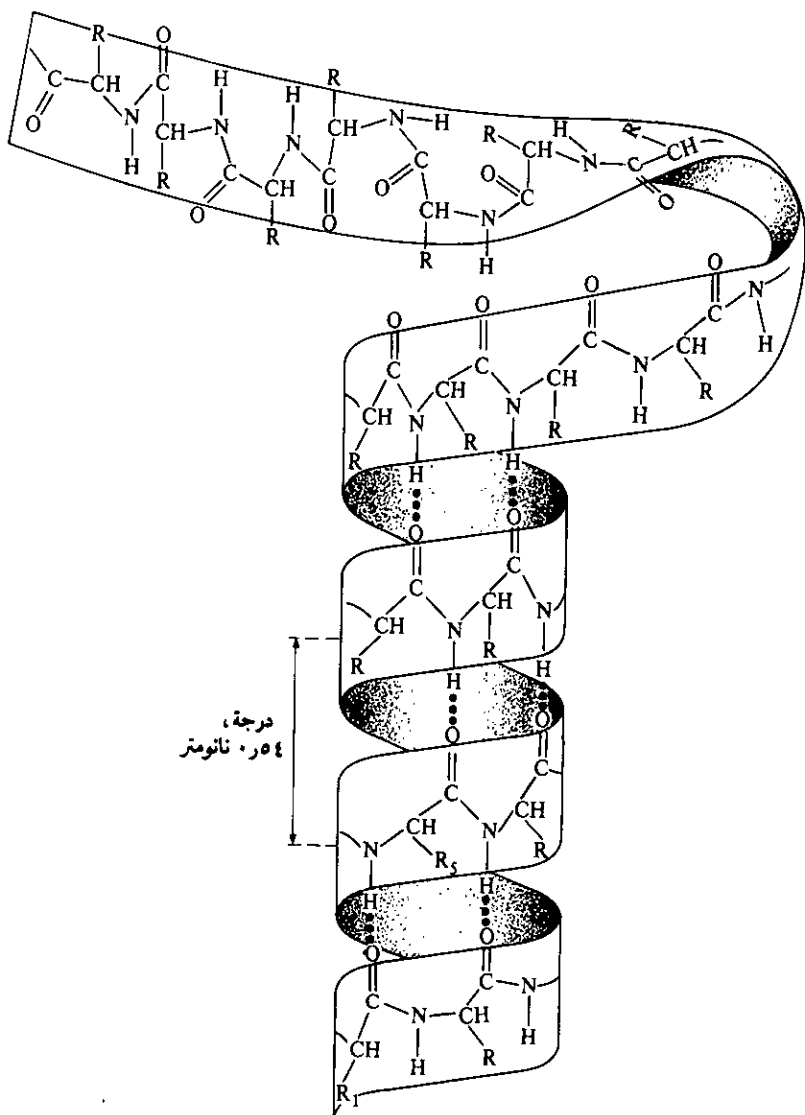
ويمكن توضيح الثبات العالي للرابطة الببتيدية من الحاجة في حالات كثيرة الى الغليان الكثير للبروتينات في الحامض (٦ مولار حامض الكلورودريك) او القاعدة (٣ مولار هيدروكسيد الصوديوم) لساعات عدة حتى تتحلل مائيا بشكل كامل. وتحقق الانزيمات المحللة للبروتينات نفس النتيجة على درجة حرارة الجسم والرقم الهيدروجيني الفسيولوجي (شكل ٣ - ٥).

ومن بين المتطلبات والمعوقات المفروضة اعلاه (الرابطه الببتيدية المستوية وفراغ مثالي من الرابطه الهيدروجينية مقداره ٢٨٦ر٠ نانومتر بين ذرات الكربون والنيروجين) توجد عدة طرق محتملة يستطيع بواسطتها البروتين الاولي أو سلسلة الببتيد تشكيل نفسها في الفراغ. والبروتينات الليفية ذات قيمة خاصة في دراسة تشكل سلاسل الببتيدات (اي الطريقة التي تنشي أو تتأرجح بها) لأنها تبدي مظاهر انحرافات متميزة بالأشعة السينية (X - ray diffraction) ، كما ان وجود هذه المظاهر يوحي بتكون نوع ما من التنظيم داخل الجزيء. وسيتم وصف التشكيلات الثلاثة باختصار هنا، الاول وهو تشكيل الحلزون - ألفا (α - helix) وهو ذو ميزة خاصة لان معظم البروتينات غير الليفية المعقدة او البروتينات الكروية (globular proteins) كثيرا ما يكون لها سلسلة عديد ببتيد متأرجحة والتي تكون لمسافات قصيرة في التشكيل الحلزوني - ألفا.

(أ) الحلزون - ألفا (The α - helix)

اظهرت الدراسات البلورية المستخدمة للأشعة السينية (X-ray crystallography) بأن مجموعة من البروتينات الليفية الموجودة في الحيوانات والمعروفة بالكيراتينات - ألفا (α - keratins) ذات نمط تكراري خاص يتطابق لتشكيل خاص يعرف بالحلزون - ألفا (α - helix) وتوجد الكيراتينات - ألفا في التراكيب المكونة للطبقات الخارجية للفقاريات مثل الحوافر والقرون والجلد والشعر. وهي غنية بالسستين الذي يزود الالياف بمزيد من الثبات نتيجة تكوين جسور من الالياف المتقاطعة (الشكل ٣ - ٤ ، ب).

وفي الحلزون - ألفا (شكل ٣ - ٨) فان كل رابطه ببتيدية تكون مستوية وكل مجموعة كربونيل ترتبط برابطه هيدروجينية مع مجموعة الاميد في الحامض الاميني



شكل ٣ - ٨

الحلزون - الفا : ترتيب شائع لجذور الاحماض الامينية في البروتينات. ان تشكيل الذرات المشتركة في الروابط الببتيدية للشكل اليميني من الحلزون مبينة، بينما تظهر روابط الهيدروجين على شكل خطوط منقطة.

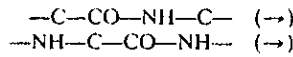
الثالث على طول السلسلة. ويوضح الشكل (٣ - ٨) الروابط الهيدروجينية على شكل خطوط منقطة. وتحتوي كل عشر دورات في الحلزون على ستة وثلاثون جذر حامض اميني مع مجموعاتها الجانبية (R) ناتئة من محور الحلزون. وتوفر الروابط الهيدروجينية قدرا كبيرا من ثبات التركيب اذ ان المسافة بين ذرات الاكسجين والنيتروجين تكاد تكون مثالية لرابطة هيدروجينية قوية (٢٨٦ ر. نانومتر). ومن ناحية نظرية فهناك شكلان محتملان للحلزون - الفا، الشكل اليميني الموضح في الشكل، واليساري الذي يكاد يكون، الى حد كبير، خيال مرآة للشكل الاخر. والشكل اليميني هو الاكثر احتمالا اذ ينتج عنه اعاقا ستيرية (Steric hindrance) اقل بين المجموعات الجانبية (R) والذرات الاخرى المجاورة.

وسواء اكان الحلزون - الفا هو التشكيل المفضل لسلسلة عديدات الببتيد ام لم يكن، فان ذلك يتوقف الى حد كبير على طبيعة المجموعات الجانبية (R) الموجودة. وبعبارة اخرى فان ذلك يعتمد على التركيب الاولي لعديد الببتيد. واذا كانت المجموعات الجانبية متأينة عند الرقم الهيدروجيني الفسيولوجي فان قوى التنافر بين المجموعات الجانبية المتشابهة الشحنة قد يكون اكثر من قوى الروابط الهيدروجينية حيث لا تنخفض الطاقة الحرة الى حدها الادنى اذا ما حدثت روابط هيدروجينية. وعلى سبيل المثال، فان الببتيد الصناعي من عديد اللايسين (polylysine) لا يشكل الحلزون - الفا عند الرقم الهيدروجيني ٧ (عندما تكون المجموعات الجانبية من NH_3^+ - موجودة)، بينما يشكل الحلزون - الفا عند الرقم الهيدروجيني (١٢) (عندما تكون المجموعات الجانبية في شكل NH_2 - غير المتأين). ومرة اخرى فان الاعاقا الستيرية بين مجموعات (R) الكبيرة يمكن ان تزيل ثبات الحلزون - الفا. واخيرا فان وجود الاحماض الاليمينية (imino acids) كالبرولين (proline) يؤدي الى صلابة جزيئية لا تسمح للسلسلة بالانشاء بالطريقة التي يتطلبها الحلزون - الفا.

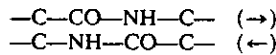
(ب) الصفائح المثناة (pleated sheets)

ثمة مجموعة أخرى من البروتينات الليفية تحتوي على الكيراتينات - بيتا (β -keratins)، ومن أكثر أمثلتها شيوفا الفيبروين (fibroin) وهو البروتين الموجود في الحرير، في حين توجد بروتينات أخرى منها في مناقير الطيور. وعلاوة على ذلك، فعندما تمطّ بعض الكيراتينات - ألفا (على سبيل المثال بواسطة المعالجة بالحرارة والرطوبة) فإنها تعطي بصورة مؤقتة انطاطا من انحرافات الأشعة السينية (X-ray diffraction) تشابه تلك التي تعطيها الكيراتينات - بيتا. وما يميز الكيراتينات - بيتا افتقارها إلى عدد من الأحماض الأمينية ومنها السستين المحتوي على الكبريت، غير أنها غنية بالأحماض الأمينية المحتوية على مجموعات (R) صغيرة.

وهناك مظهر آخر لتشكيل الصفائح المثناة من الكيراتينات - بيتا وهو حدوث الروابط الهيدروجينية بين سلاسل عديدة الببتيد بدلا من حدوثها في سلسلة واحدة (كما هي الحال في الخلزون - ألفا) بيد أنها لا تزال تحتوي على مجموعة الكربونيل ($C=O$) ومجموعات الأمين (NH) لمختلف الروابط الببتيدية. وهناك احتمالان مختلفان أثناء تشكيل الصفائح المثناة، في أولهما، تسير السلاسل المتجاورة بنفس الاتجاه:



في حين ينطلقان في الاحتمال الآخر ليتقابلا من اتجاهين مختلفين:

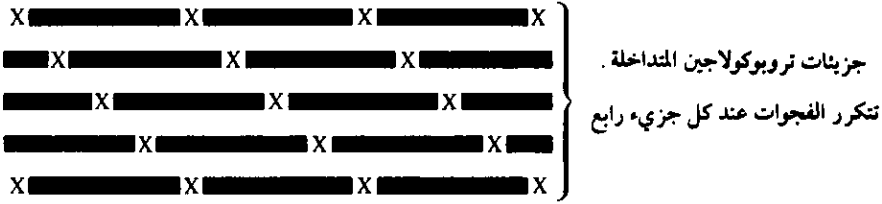


وتعدّ الكيراتينات - الفا المتمددة بالحرارة مثالا على الحالة الاولى او التشكيل المتوازي (parallel)، بينما يمتلك الفيبروين تشكيلا غير متوازي (antiparallel) .

(ج) الكولاجين (collagen)

الكولاجين بروتين ليفي يوجد في النسيج الرابط في اوتار الفقاريات وجلودها . وقد تشكّل احيانا ما يراوح ٢٠ الى ٣٠٪ من مجموع بروتينات الجسم . وتحلل مائيا الى الجيلاتين (gelatine) وهو خليط من عديد الببتيدات الغنية بالاحماض الامينية البسيطة كالجلايسين والالانين والاحماض الاليمينية : البرولين والهيدروكسي برولين . وأوضح مميزاتا التركيبية هو احتواء سلاسل الببتيد على جذور الجلايسين في كل موقع ثالث . وتنشئ هذه السلاسل لتكوّن حلزونا يساريا ، كما تتداخل كل ثلاثة من هذه السلاسل وترتبط بروابط هيدروجينية لتشكّل جزيئاً من ثلاث طبقات متداخلة من عديد الببتيد . ويعرف هذا التركيب • الطبقي للسلاسل الثلاثة من عديد الببتيد باسم التروبوكولاجين (tropocollagen)

وتتألف ليفة الكولاجين غير المجهرية من مجموعة من جزيئات التروبوكولاجين المتوازية وتظهر مخططة تحت المجهر الالكتروني . وينتج هذا عن حقيقة كون جزيئات التروبوكولاجين متداخلة مع وجود فجوة بين الجزئيات المتتالية في نفس اللييفة بالطريقة الموضحة في الشكل (٣ - ٩) . ومن المعتقد انه اثناء عملية تكوين العظام ترسب بلورات الهيدروكسي اباتايت (hydroxyapatite) (احد اشكال فوسفات الكالسيوم) في الفجوات بين جزيئات التروبوكولاجين وفي الصف نفسه .



شكل ٣ - ٩

رسم تخطيطي يمثل جزئيات التروبوكولاجين في ليف الكولاجين .

٣ - ٨ التركيب الثلاثي للبروتينات

(Tertiary structure of proteins)

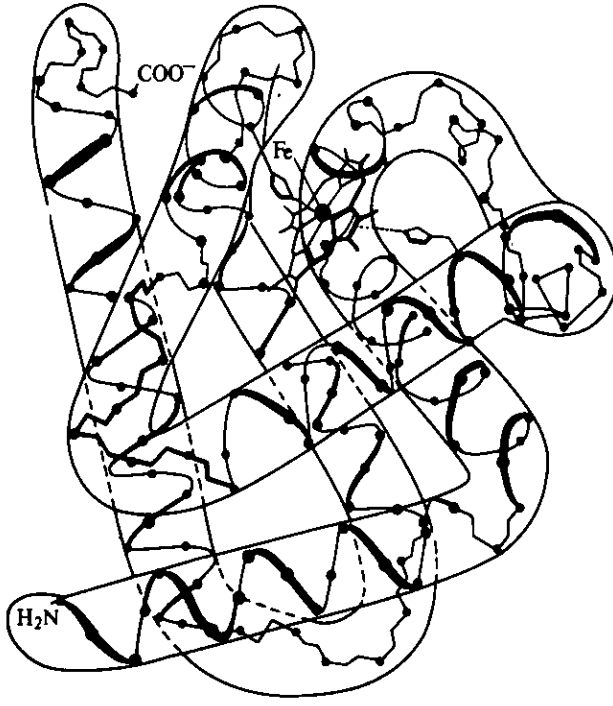
لا يقدم الحلزون - الفا الا وصفا جزئيا لتركيب نوع الكيراتين - الفا من البروتينات الليفية . فعلى سبيل المثال ، لا يتألف التركيب الاساسي للشعر من حلزون - الفا واحد بل من حلزون ضخيم (super - helix) يتألف من ثلاثة او سبعة حلزونات - الفا ملتفة حول بعضها كالحلزون المكونة للحبل . وعلاوة على ذلك ، فان كل سلسلة من سلاسل الحلزون الضخم ترتبط مع بعضها بجسور ثنائي الكبريت المتشابكة والمكونة من جزئيات السستين الموجودة اصلا في السلاسل (والتي ينتج عن اكسديتها تكوين جزئيات السستين المتشابكة) . وبشكل مشابه ، يتكون التروبوكولاجين من طبقة من ثلاث سلاسل من عديد الببتيد تصطف هندسيا لتكون ليف الكولاجين ، كما تثبت في موقعها بواسطة روابط متشابكة اضافية . وتوضح هذه التعقيدات الاضافية ما يعرف باسم التركيب الثلاثي للبروتينات .

وفي الامثلة المشار اليها اعلاه ، فان التركيب الثلاثي من نوع بسيط نسبيا من الناحية الهندسية . غير انه ، في البروتينات غير الليفية او الكروية قد يتخذ التركيب الثلاثي شكلا بالغ التعقيد ليعطي كل بروتين كروي (وبالتالي معظم الانزيمات)

شكلا فريدا ثلاثي الابعاد . ومن اهم مظاهر الحلزون - الفا انه يكوّن قاعدة تظهر عليها انماط تركيب معظم البروتينات الكروية . ويمكن ان نتصور الحلزون - الفا وهو ينثني ويدور ليعطي الشكل العام للجزء ، مع انه في عديد من البروتينات قد ينفلت فوق جزء من مجموع طول سلسلة الببتيد ، وعلى سبيل المثال ، ففي الحالة البلورية ، يقدر ان حوالي ٥٠٪ من جزء الانسولين يكون على شكل حلزون - الفا ، اما الشكل الذي يتخذه الجزء في المحلول فأمر أقل تأكيداً .

ولما كان التركيب الحلزوني - الفا مفقودا في بعض مناطق العديد من الجزئيات ، فان كل جزء يمتلك ، تحت ظروف بيئية ثابتة ، شكلا شبه دائم وفريد ترتبط به خصائصه البيولوجية ارتباطا وثيقا . ويبدو ان انواعا من الروابط غير الروابط الهيدروجينية تقترن مع الروابط الببتيدية لتساعد في ثبات التشكيل . ان الربط بين السلاسل عن طريق جسور ثنائي الكبريت ووسائل تكوين جسور اخرى كالموضحة في الشكل (٣ - ٤) يلعب ، ولا شك ، دورا في مختلف البروتينات ، اضافة الى ذلك ان الشكل يتحدّد جزئيا بطبيعة وموقع اية مجموعات ملحقة قد تكون موجودة وبالتأثير المشوه لروابط الاحماض الامينية .

ولا يمكن تحديد التركيب الثلاثي الكامل للبروتينات الا باستخدام دقيق للدراسات البلورية بواسطة الاشعة السينية (X-ray crystallography) ، وهي تقنية كان رائدها في مجال البروتينات م . بيروترز (M. Perutz) و ج . كندريو (J. Kendrew) . وكان اول انجاز رئيسي لهما توضيح تركيب البروتين الكروي المسمى بالميوجلوبين (myoglobin) . وهو بروتين موجود في العضلات ليعمل مخزنا مؤقتا للاكسجين . ويوجد بشكل متوافر في الثدييات البحرية كالقنطرة والحيتان ، غير انه يوجد ايضا في الانسان والثدييات الاخرى . ويحتوي الميوجلوبين على ١٥٣ جذر



شكل ٣ - ١٠

تركيب الميوجلوبين . يوجد ايون الحديدوز في مركز مجموعة البروتوهيم (انظر الشكل ٨ - ٥) .

حامض اميني ، ولقد اوضح (كندريو) ان السلسلة تحتوي تقريبا على نفس التركيب ثلاثي الابعاد الذي تحويه السلاسل الاربع للهيموجلوبين . ويحتوي الميوجلوبين في تركيبه المنثني على المجموعة الملحقة المعروفة بالبروتوهيم (protohaem) والذي سنتناوله بالبحث فيما بعد (انظر الشكل ٨ - ٥) .

ويوضح الشكل (٣ - ١٠) انطبعا مبسطا ، الى حد ما ، لجزء الميوجلوبين . اذ ينتظم حوالي ٧٥٪ من التركيب في شكل الحلزون - الفا . وفي الواقع توجد ثمانية قطاعات منفصلة من الحلزون - الفا تفصل بينها مناطق تفتقر الى التركيب الحلزوني .

وهكذا فان الجزىء المحتوي على مجموعة البروتوهيم له تركيب ثلاثي محدد ومثني . وفي الغالب ، تحتوي الاحماض الامينية الموجودة داخل الجزىء على مجموعات جانبية كارهة للماء ، تلعب دوراً هاماً في الحفاظ على التركيب الثلاثي عن طريق الجسور غير المستقطبة . وعلى العكس من ذلك ، تميل المجموعات الجانبية العاشقة للماء في الاحماض الامينية الى الوجود خارج الجزىء والتفاعل مع المحيط المائي .

ومن الاهمية بمكان التخيل بانهم رغم تعقد طوبوغرافيا البروتين وما شابه ذلك ، فانه لا يوجد بروتينان يحتويان على جزئيات متماثلة تماما في الشكل . وبالرغم من ذلك ، فان التركيب الثلاثي لبروتين معين قد يكون نتيجة حتمية لترتيب جذور الاحماض الامينية في التركيب الاولي . واذا كان الامر كذلك ، فقد يتكون التركيب الثلاثي نتيجة اقترابات متتالية ، ولكن (في المحيط الثابت للسيتوسول) وبكل تأكيد ، لحظة بناء البروتين في الرايوسومات (الفصل السادس عشر) ، لانه اذا ما تصورنا الرايوسوم يتحرك في سلسلة من الاهتزازات على طول RNA الرسول ليربط حامضا امينيا عند كل هزة ، فإننا قد نتوقع انشاء تلقائيا وهو انشاء تحدده في اية لحظة محاولة جميع السلاسل الجانبية الكارهة للماء في تلك اللحظة للهرب بعيدا من المحيط المائي . وذلك بالتحرك الى داخل الجزىء ، وكذلك محاولة المجموعات العاشقة للماء لتكوين روابط مستقطبة مع بعضها بعضا لتتجه الى الخارج ايضا .

وعند معاملة البروتينات الكروية بالاحماض او العديد من المركبات الكيميائية الاخرى فانها تتخرب (الجزء ٣ - ١٠) ، وهي عملية تتضمن تشويه التركيب الثلاثي او ازالة الانشاء فيه وهي في العادة عملية غير عكسية ينتج عنها فقدان النشاط الانزيمي الموجود اصلا . على اية حال ، اذا تم التخريب تحت ظروف غير بالغة التطرف ، فان ازالة انشاء الجزئيات لاعطاء تشكيلات اكثر عشوائية يمكن عكسه

في بعض الاحيان . وعلى سبيل المثال فان الانزيم المحلل للحامض النووي الرايبوزي (RNAase) يفقد كلا من نشاطه الانزيمي وتركيبه الثلاثي اذا حمض الى الرقم الهيدروجيني ٣ ، غير ان التركيب الاصلي والنشاط يعودان ثانية اذا ما اعيد الرقم الهيدروجيني الى التعادل ، ولذلك يبدو ممكنا ان سلسلة عديد الببتيد قد يكون لها قدرة فطرية للانشاء التلقائي (ولتكوين روابط متشابكة احيانا) تحت الظروف الملائمة لاعطاء تركيب فريد ثلاثي الابعاد .

٣ - ٩ التركيب الرباعي للبروتينات

(Quaternary structure of proteins)

تتجمع جزيئات البروتينات احيانا مع بعضها بحيث ترتبط بقوى فيزيائية او كيميائية وعلى قدر معين من القوة لتكون وحدة تركيبية جديدة تمتلك شكلا هندسيا خاصا بها وغالبا ما يكون لها خصائص فسيولوجية مختلفة عن مكوناتها من البروتينات فيما لو عزلت . وان مثل هذا الجزىء العديد الجزيئات " multimolecular molecule " ذو اهمية بيوكيميائية واضحة في حد ذاتها . ولعل اكثر الامثلة المفهومة لدينا عن التركيب الرباعي للبروتين جزىء الهيموجلوبين (يبلغ وزنه الجزيئي حوالي ٦٧٠٠٠ دالتون) وهو البروتين الرئيسي الموجود في خلايا الدم الحمراء ويلعب دورا حيويا في نقل الاكسجين وثاني اكسيد الكربون بين الرئتين والانسجة الاخرى (الفصل الثامن عشر) . لقد استخدم بروتز الدراسة البلورية بواسطة الاشعة السينية (X-ray crystallography) في دراسة مستفيضة استغرقت حوالي (٣٠) عاما ليوضح تركيب شكلي الهيموجلوبين الرئيسيين : الشكل الاحمر القاني (الشرياني) المؤكسد تماما ، والشكل الاحمر الغامق ، (الوريدي) الذي لا يحتوي على الاكسجين الجزيئي .

يحتوي كل من شكلي الهيموجلوبين على تركيب كروي نوعا ما يتألف من اربع وحدات فرعية، تسمى اثنتان منها بالسلاسل - الفا (α - chains) وتحتوي على ١٤١ جذر حامض اميني في كل سلسلة. اما الودعتان الاخريان وهما الودعتان الفرعية - بيتا (β - subunits) فتحتويان على ١٤٦ جذر حامض اميني. وتتطابق الودعتان الفرعية الاربع بشكل انيق مع بعضها في ترتيب رباعي السطوح (tetrahedral arrangement) بحيث تمتلك كل وحدة فرعية تركيبا ثلاثيا يشبه الى حد كبير الميوجلوبين (الشكل ٣ - ١٠)، وتحتوي على مجموعة البروتوهيم. ان وسائل الاتصال بين الودعتان الفرعية المختلفة معقدة للغاية، ذلك انها تحتوي على العديد من الجسور الملحية وغير المستقطبة بالاضافة الى الروابط الهيدروجينية بين المناطق المتجاورة في الودعتان الفرعية. ومن الاهمية بمكان وجود الجسور الملحية في الشكل غير المؤكسد، وهي توجد بين النهاية الكربوكسيلية لكل وحدة فرعية - الفا (α - subunit) ومجموعة الامين الطرفية لوحدة فرعية - بيتا (β - subunit) وبشكل مماثل، هناك روابط تمتد من الرأس الى الذيل تربط بين النهايات الكربوكسيلية للودعتان الفرعية - بيتا ومجموعات الامين الطرفية في السلاسل - الفا. وعند اكسدة الجزيء تنكسر هذه الجسور، وكذلك هي الحال بالنسبة لروابط اخرى موجودة بين السلاسل، فيتغير التركيب الرباعي الكلي بشكل طفيف ليكون تشكيلا فراغيا مختلفا يحتوي على عدد من الروابط الجديدة المتكونة بين الودعتان. وبمعنى آخر تميل الودعتان الفرعية الاربع بشكل مختلف بالنسبة لبعضها بعضا في جزيئات الهيموجلوبين المؤكسد وغير المؤكسد.

وفي عام ١٩٦٥ ابتكر ج. مونو (J. Monod) المصطلح الأوستيري (allosteric) ليصف البروتينات التي تتعرض الى مثل هذه التغيرات في الشكل. وفي معظم الحالات يظهر شكلا البروتين المعقد نفسه فروقا هامة في خصائصهما. وفي

مثالنا الحالي، يمتلك الهيموجلوبين غير المؤكسد قابلية اقل بكثير نحو الاكسجين بالمقارنة مع الشكل الشرياني. وعليه فان الهيموجلوبين الشرياني يمتص الاكسجين بسهولة اكبر تفوق ٥٠٠ مرة بالمقارنة مع الشكل الوريدي. ولهذا الامر اعتبارات فسيولوجية هامة ستتطرق اليها في الفصل الثامن عشر.

ان انزيمي الفوسفوريلاز (phosphorylase) والاسبارتيت كارباميل ترانسفيريز (aspartate carbamyl transferase) مثالان على الانزيمات الألوستيرية التي تمتلك تركيبا رباعيا يختلف باختلاف الظروف الخلوية، ونتيجة لذلك، فانها تقوم بادوار تنظيمية هامة. يتألف انزيم الفوسفوريلاز في شكله النشط من اربع وحدات فرعية متطابقة. وتحتوي كل من هذه الوحدات الفرعية على جذر سيرين مفسفر يساعد في ارتباط المونمرات (monomers) مع بعضها. وعند ازالة الفوسفات (تحتوي الخلايا على انزيم يقوم بهذه للعملية) يتفكك التترامر (tetramer) الى نصفين يعد كل منهما دايمر (dimer) ويمتلك نشاطا اقل من نشاط الفوسفوريلاز. ولما كان فوسفوريلاز الجلايكوجين (glycogen phosphorylase) الانزيم الذي يساعد في تحريك جلايكوجين الغذاء المختزن، فان نشاطه يعدّ حاسما بالنسبة لمستوى الايض الخلوي (الاجزاء ١١ - ٤ و ١٣ - ٦).

ان تعديل التركيب الرباعي للفوسفوريلاز قد يؤدي الى تغيير كبير في نشاطه، الامر الذي يزودنا بطريقة مناسبة نستطيع من خلالها تنظيم الايض الخلوي في الكبد والعضلات.

والاسبارتيت كارباميل ترانسفيريز انزيم آخر ذو تركيب رباعي يتم تنظيمه خلويا. وهو انزيم هام لانه واحد من عدة انزيمات تشارك في بناء احدى

النيوكليوتيدات (سايتدين ثلاثي الفوسفات - CTP - cytidine triphosphate) الضرورية لبناء DNA و RNA . واذا ما اخذ نشاط هذا الانزيم، فان عمليات انقسام الخلية وبناء البروتين تتباطىء . ويختلف هذا الانزيم نوعا ما في الكائنات الحية المختلفة، الا انه يحتوي في البكتيريا أ. كولاى (*E. coli*) على وحدتين فرعيتين ذواتي نشاط انزيمي وعلى ثلاث وحدات فرعية ذات خصائص تنظيمية . وعندما يتم بناء الناتج النهائي لسلسلة التفاعلات الانزيمية (CTP) بسرعة كبيرة، يتجمع CTP في الخلية . ويرتبط بعض هذا الـ CTP بالوحدات الفرعية التنظيمية للتركيب الرباعي لانزيم الكارباميل ترانسفيراز مما يؤدي الى تغيير تشكيلي في مجموع التركيب الرباعي، الامر الذي يضعف الى حد كبير نشاط الانزيم ويقفل مؤقتاً تزويد الخلية بجزيئات جديدة من CTP . ومن الاهمية بمكان ان نعرف انه اذا ما فكك عديد الانزيم كيميائيا الى الاجزاء المكونة له فانه يحافظ على مقدرة الانزيمية لانتاج CTP غير انه يفقد قدرته التنظيمية على هذه العملية الهامة . (الجزء ١٥ - ١٢).

٣ - ١٠ البروتينات الطبيعية والمخرجة

(Native and denatured proteins)

من المعروف ان تركيب البروتينات ووظائفها يرتبط ارتباطا وثيقا . وان ابسط طريقة لتوضيح اهمية تركيب البروتينات الطبيعية النشطة هو تحريكها . ويتم ذلك بعدة طرق، غير انه في جميع الحالات، يحدث بعض الاختلال في تركيبها ثلاثي الابعاد، الامر الذي يؤدي الى تغيير في خصائصها الكيميائية والفيزيائية والبيولوجية . ويتضح هذا الامر بشكل خاص عندما يكون البروتين المخرب انزيا،

ذلك أن تخريب الانزيمات يفقدها قابليتها على حفز التفاعلات. وبشكل مشابه فانه عند تخريب بروتينات العضلات فانها تفقد القدرة على الانقباض.

ولقد اوضحنا في الجزء (٣ - ٨)، امكانية كون التخريب عملية عكسية في بعض البروتينات الكروية، ما دامت الظروف المسببة للتخريب ليست قاسية جدا. وهذا يوضح ان انحلال سلاسل الببتيد ليس بالضرورة غير عكسي. وفي الواقع، هناك حالات معروفة لروابط مكسورة بين السلاسل كجسور ثنائي الكبريت يتم تشكيلها تلقائيا وفي المواقع الصحيحة تماما. وينتج التخريب غير العكسي احيانا عن تكوين روابط جديدة مشتركة وغير طبيعية، وحيانا عن تكيف في السلاسل الجانبية للاحماض الامينية، وحيانا ثالثة عن تحطُّم الروابط الببتيدية. وفي بعض الاحيان، فان المواد الكيميائية المسببة للتخريب ترتبط بشكل كهربائي (electrovalently) او بشكل مشترك (covalently) مع مجموعات في البروتين، فعلى سبيل المثال، يرتبط حامض ثلاثي كلورو الاسيتيك (trichloroacetic acid) مع المواقع موجبة الشحنة (cationic sites) في جزيء البروتين.

ويمكن للتخريب ان يتم بوسائل فيزيائية او كيميائية. ولعل التسخين اكثر الطرق المستخدمة شيوعا للحصول على تخريب غير عكسي. فعند غلي بيضة، فان الزلال (albumin) القابل للذوبان والذي يكاد يكون عديم اللون يصبح صلبا وابيض وغير قابل للذوبان. ان تعقيم الببئات الزراعية البكتيرية والادوات الطبية يتم لنفس الغرض ايضا. وتؤدي الاشعة فوق البنفسجية في الغالب الى تخريب غير عكسي. ومن بين المحاليل الكيميائية التي تسبب التخريب العكسي او غير العكسي المنظفات (detergents)، والاحماض والقلويات، واليوريا بتركيز عالي، والمحاليل العضوية الذائبة في الماء كالاسيتون. كما ان املاح بعض المعادن الثقيلة كالزئبق

والنحاس والرصاص عوامل مخربة فعالة ايضا وكذلك الحال بالنسبة لبعض الايونات السالبة كالثلاثي كلوروالاسيتيت (trichloroacetate) والتنجستيت (tungstate) والثانيت (tannate) . وتعمل هذه المركبات الكيميائية المختلفة بطرق شتى ، الا انها ، وبشكل مباشر او غير مباشر ، قد تحول القوى الرابطة بطرق متعددة والموضحة في الشكل (٣-٤) والتي تساعد البروتينات المختلفة على ثبات تركيبها الثانوي او الثلاثي او الرباعي .

ويتم قياس التخريب او تحديده بسهولة كبيرة في الغالب عن طريق فقدان النشاط الحيوي . وعلاوة على ذلك ، فان فقدان التشكيل الطبيعي كثيرا ما يرتبط بتغيرات واضحة في الخصائص الفيزيائية الكيميائية كطيف الامتصاص والنشاط الضوئي . وغالبا ما يلاحظ انه بعد التخريب تصبح البروتينات الكروية اكثر عرضة للانزيمات المحللة للبروتينات (proteolytic enzymes) عما هي في حالتها الطبيعية الاصلية .

٣ - ١١ الانتيجينات والاجسام المضادة

(Antigens and antibodies)

هناك جهاز وقائي خاص يوجد في الفقاريات ليحميها من مهاجمة الجزيئات الكبيرة الغريبة كالبروتينات والاحماض النووية وبعض عديدات السكر . تنتج خلايا الجسم اجساما مضادة (antibodies) وهي بروتينات كروية قادرة على التفاعل مع الاجسام المهاجمة او الانتيجينات . وتدخل بروتينات المناعة الكروية (immunoglobulins) هذه الى مجرى الدم ، وكنتيجة لسحب بعض الدم يمكن انتاج مصل مضاد (antiserum) خاص بانتيجين معين .

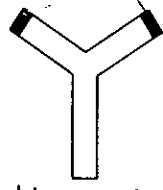
يتحد الانتيجين والجسم المضاد ليكونا معقدا غير ذاتي لتصبح معه الانتيجينات غير مؤذية. وعملية الاتحاد هذه متخصصة لدرجة كبيرة جدا، فعلى سبيل المثال، اذا تكون جسم مضاد في النوع A نتيجة حقن القليل من الهيموجلوبين من النوع B الى النوع A، فان هيموجلوبين نوع آخر C لا يكاد ينتج اطلاقا معقد الانتيجين - الجسم المضاد - عندما يحقن في النوع المكوّن للمناعة. وهذا يدل، انه بالرغم من التشابه الوظيفي، فان هيموجلوبينات الانواع B و C لا تمتلك تراتيب متطابقة للاحماض الامينية في تراكيبها الاولى.

وقد تستطيع الخلايا المفردة في الفقاريات انتاج اجسام مضادة ذات تراكيب فريدة كاستجابة لانتيجين، غير ان الخلايا المختلفة في الجسم نفسه تنتج بروتينات مناعة كروية ذات اختلافات بسيطة. وبناء عليه، وكما يمكن توضيحه بواسطة الفصل بالهجرة الكهربائية، فان الجسم المضاد الموجود في مجرى الدم في فرد ما هو في الحقيقة خليط من بروتينات مناعة كروية متشابهة الى حد كبير، غير انها ليست متطابقة.

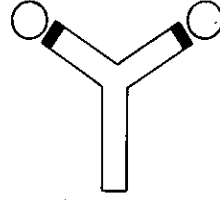
تمتلك جزيئات الاجسام المضادة شكل الحرف Y وفي كل منها موقعان يرتبطان بالانتيجين، ويقع كل من هذين الموقعين في قمة فرع الحرف Y (شكل ٣ - ١١). ان وجود موقعين للارتباط في كل جزء جسم مضاد مقترنا مع احتمال ارتباط جزيئات الاجسام المضادة الى عدة جزيئات من الاجسام المضادة، يؤدي الى تطوير شبكة (meshwork) ثلاثية الابعاد كبيرة وغير قابلة للذوبان وبالتالي الى ترسب الاجسام الغريبة المهاجمة وازالة فاعليتها.

موقع ارتباط الانتيجين

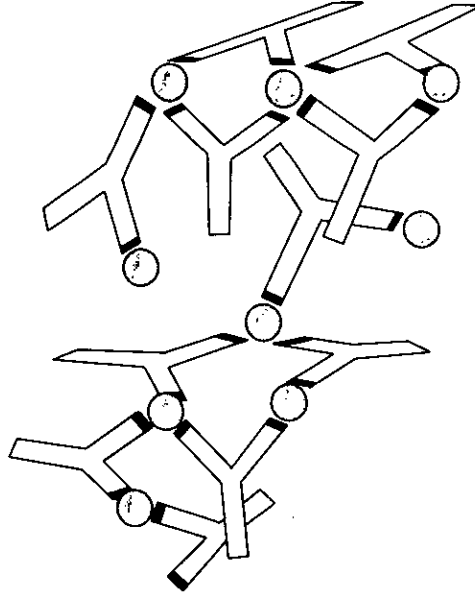
الانتيجين



جزء جسم مضاد



معقد الانتيجين والجسم المضاد



شكل ٣ - ١١

تكوين شبكة ثلاثية الابعاد عند تفاعل الاجسام المضادة مع الانتيجينات .

الفصل الرابع

الكربوهيدرات Carbohydrates

تعتبر الكربوهيدرات والليبيدات والبروتينات من اكثر المواد العضوية توافراً في الخلايا. وتعرف الكربوهيدرات ايضاً بالسكريات (saccharides) (وهي مشتقة من اليونانية وتعني حلاوة) لأن معظم مركباتها ذات الوزن الجزيئي الصغير نسبياً حلو المذاق، غير أن هذا القول لا ينطبق على الكربوهيدرات ذات الوزن الجزيئي الكبير، ولن نتطرق في هذا الفصل الى كيمياء هذه المركبات بشكل تفصيلي، اذ يمكن الرجوع الى مثل هذه المعلومات في كتب الكيمياء العضوية. إلا اننا سنتناول بالبحث مستويات التركيب الجزيئي الموجودة في مجموعة الكربوهيدرات. إن التنوع في التركيب الجزيئي للكربوهيدرات يتوافق والتنوع في وظائفها البيولوجية. وتمثل الكربوهيدرات الذرة في مثل هذا التنوع الذي يمكن تطبيقه على بعض مجموعات المركبات الأخرى ايضاً. ذلك انه عندما تختار الطبيعة نموذجاً جزيئياً معيناً. فإنها في الغالب تكيف ذلك النموذج بحيث يمكن لأفراد المجموعة المختلفة إنجاز وظائف بيولوجية متنوعة.

المركبات الكيميائية والمعروفة جماعياً بإسم الكربوهيدرات تحتوي على مركبات هامة كالسكاكر (sugars) والنشاء (starch) والجلايكوجين (glycogen) والسليولوز

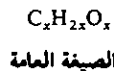
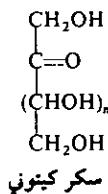
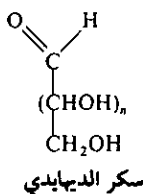
(cellulose) . وتستخدم بعض الكربوهيدرات بشكل مباشر او غير مباشر كمصادر للطاقة في كل من النباتات والحيوانات ، في حين يدخل بعضها الآخر في تركيب الجدر الخلوية للخلايا النباتية أو تساعد في إعطاء الصلابة للهياكل الخارجية لبعض الحيوانات اللافقارية . وتقسم الكربوهيدرات إلى ثلاث مجموعات رئيسة هي أحادية السكر وثنائية السكر وعديدة السكر . ولما كانت المجموعتان الأخيرتان قد اشتقتا من المجموعة الاولى ، لذا فإننا سوف نركز اهتمامنا على أحادية السكر أولاً .

٤ - ١ تصنيف الكربوهيدرات وتسميتها

(Classification and naming of carbohydrates)

أ - أحادية السكر (Monosaccharides)

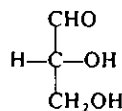
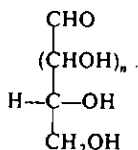
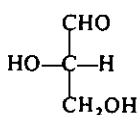
أحادية السكر هي الديهايدات أو كيتونات تحتوي على مجموعات الكحول الأولية والثانوية (عادة) . وهي جميعها قابلة للذوبان في الماء ومعظمها ذات مذاق حلو . ويمكن تمثيلها بواسطة صيغ المجموعات التالية :-



ويمكن تمييز الكربوهيدرات بواسطة المقطع اللاحق "وز" " -ose " حيث تعرف السكاكر الالديهايدية بالألدوزات (aldoses) والسكاكر الكيتونية بالكيتوزات (ketoses) . وفي الغالب ترتبط ذرات الكربون في جميع السكاكر أحادية السكر مع بعضها في سلسلة غير

متفرعة ، كما أنه يمكن تمييز سكاكر المجموعة المختلفة الواحدة عن الأخرى وذلك بتسميتها حسب عدد ذرات الكربون الموجودة في جزيء السكر. وتحتوي أكثر السكاكر أحادية التسكر شيوعاً على ست أو خمس أو ثلاث ذرات من الكربون في جزيئاتها وهي تبعاً لذلك تسمى بالهكسوزات أو السكاكر السداسية (hexoses) والبتوزات، أو السكاكر الخماسية (pentoses) والترايوزات، أو السكاكر الثلاثية (trioses). ومع ذلك فإن للسكاكر المحتوية على أربع أو سبع ذرات من الكربون أهمية أحياناً، إن الجلوكوز (glucose) سكر سداسي الديهايدي والفركتوز (Fructose) سكر سداسي كيتوني والرايوز (ribose) سكر خماسي الديهايدي والجليسر الديهايد (glyceraldehyde) سكر ثلاثي الديهايدي.

وقد يكون الدوران الضوئي الذي نلاحظه عند وضع محاليل السكاكر في المقطاب (polarimeter) إما يمينياً (+ أو dextro, d) أو يسارياً (- أو laevo, l). وعند فصله من الخلايا، فإن أبسط سكر ثلاثي وهو الجليسر الديهايد يكون دائماً على هيئة النظير (isomer) اليميني، وبالرغم من ذلك فإنه يمكن صناعة السكر اليساري غير الطبيعي. ومن المتفق عليه أن يكتب الجليسر الديهايد اليميني على الورق بحيث تكون ذرة الهيدروجين والموجودة على ذرة الكربون غير المتماثلة إلى جهة اليسار في حين تكون مجموعة الألددهايد إلى أعلى :-



الجليسر الديهايد اليساري،
والذي يمكن منه صناعة جميع
السكاكر غير الطبيعية المنتجة
للعائلة اليسارية.

إن كل السكاكر الألددهايدية
الطبيعية هي من هذا النوع،
أي أنها من العائلة اليمينية.

الجليسر الديهايد اليميني، المادة
الأم للسكاكر المنتجة للعائلة
اليمينية.

ومن الناحية العملية، فإنه يمكن صنع كل السكاكر أحادية التسكر والمتوفرة في الطبيعة من سكر الجليسر الديهايد اليميني، وذلك بواسطة سلسلة من التفاعلات المؤدية إلى إطالة سلسلة الكربون. وهكذا تشكّل هذه السكاكر عائلة كيميائية بنفس الطريقة التي تنتمي بها الأحماض الأمينية الموجودة في البروتينات إلى الألانين اليسارى (L - alanine) (الفصل الثالث). غير أن الأحماض الأمينية اليسارية لا تحرف جميعها الضوء المستقطب باتجاه اليسار، كذلك فإن العديد من السكاكر أحادية التسكر تختلف عن الجليسر الديهايد اليميني في أنها تظهر دورانياً يسارياً للضوء المستقطب بدلاً من الدوران اليميني. فالجلوكوز اليميني (D - glucose) يحرف الضوء المستقطب نحو اليمين تماماً كما هو في الجليسر الديهايد اليميني، في حين يحرف الفركتوز اليميني (D - fructose) الضوء المستقطب نحو اليسار. وبالرغم من ذلك، فلما كانت السكاكر الثلاثية والسداسية الشائعة تنتمي إلى عائلة الجليسر الديهايد اليميني فإن ترتيب المجموعات المتصلة بذرة الكربون النهائية غير المتماثلة لكل جزيء، كما تشير الصيغة المشار إليها سابقاً، هو نفس الترتيب الموجود في الجليسر الديهايد اليميني.

ويحتوي كل من السكاكر الألديهيادية والسكاكر الكيتونية على مجموعة الكربونيل ولها خصائص إختزالية شبيهة بخصائص الألديهيدات الأليفاتية (aliphatic aldehydes).

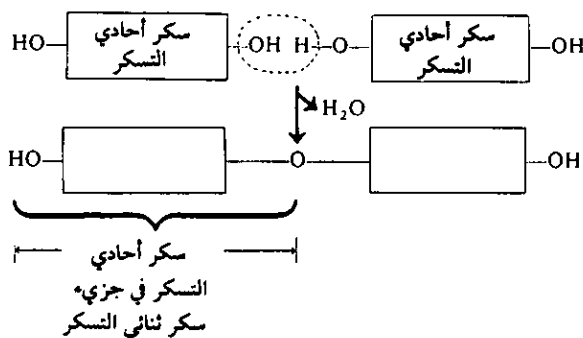
وهنا لا بد من ملاحظة الموقع الواضح الشاذ للسكاكر الكيتونية، ذلك أن الكيتونات الأليفاتية ليست عاملاً مختزلاً. وهكذا يظهر بأن الخصائص الإختزالية للسكاكر الكيتونية لا تمنحها مجموعة الكربونيل فقط بل مجموعات الكحول الأولية والثانوية أيضاً. إن كل السكاكر أحادية التسكر تختزل محلول فهلنج (Fehling's) ومحلول بارفود (Barfoed's) [حيث يتغير كلا المحلولين من اللون الأزرق لمركبات

النحاسيك إلى اللون الأحمر لمركبات النحاسوز]. وتكون مرآة فضية مع نترات الفضة الأمونية.

وبشكل عام فإن السكاكر أحادية السكر بشكلها الحر تلعب دوراً ثانوياً أو غير هام في الكيمياء الحيوية، لكن مشتقات هذه السكاكر كإسترات الفوسفات هي التي تدخل في التفاعلات الأيضية للخلية.

ب - ثنائية السكر (Disaccharides)

تتكون السكاكر ثنائية السكر بإزالة جزيء من الماء من بين جزيئين من السكاكر أحادية السكر:

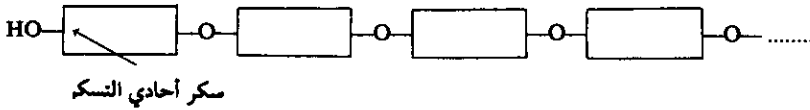


وقد يكون السكران أحاديي السكر المكونان للسكر ثنائي السكر متشابهين أو مختلفين. فمثلاً يتحد جزيئان من الجلوكوز لتكوين المالتوز، إلا أن جزيئاً واحداً من الجلوكوز يتحد مع جزيء واحد من الجالاكتوز لتكوين سكر الحليب أو اللاكتوز. وعلاوة على ذلك، ولأسباب سنذكرها فيما بعد، ترتبط السكاكر أحادية السكر مع بعضها بطرق مختلفة مما ينتج عنه أن تكون بعض السكاكر ثنائية مختزلة أو غير مختزلة. وتذوب معظم السكاكر ثنائية السكر بسهولة في الماء.

ومن الممكن إتّحاد ثلاثة جزيئات من السكاكر أحادية التسكر مع بعضها بعضاً مع إزالة جزيئين من الماء ، أو إتّحاد أربعة جزيئات مع إزالة ثلاثة جزيئات من الماء . وتصنّف السكاكر ثنائية التسكر وثلاثية التسكر ورباعية التسكر (وهكذا حتى حوالي عشرة وحدات من السكاكر أحادية التسكر) الى مجموعات السكاكر قليلة التعدد (Oligosaccharides) (والمشتقة من كلمة يونانية وتعني قليل). إلا أنه من ناحية عملية، تعد السكاكر ثنائية التسكر ذات أهمية أكبر إذا ما قورنت بباقي السكاكر قليلة التعدد ذات الأوزان الجزيئية الأكبر.

جـ - عديدة التسكر (Polysaccharides)

يمكن اعتبار هذه السكاكر مركبات أكثر تعقيداً مشتقة من السكاكر أحادية التسكر وتتألف من عدد كبير (ن) من وحدات السكاكر الأحادية التسكر المتحدّة مع بعضها بإزالة عدد من جزيئات الماء مقداره (ن - ١) :



وترتبط السكاكر أحادية التسكر مع بعضها لتكوّن السكاكر عديدة التسكر والتي تكون على هيئة سلاسل مستقيمة أو متفرعة . والسكاكر عديدة التسكر في معظمها غير قابلة للذوبان في الماء وهي إذا ذابت فإنها تكون محاليل غروية وليس محاليل حقيقية . كما أنّ معظمها يكون ألواناً مميزة مع اليود . وقد تحتوي السكاكر عديدة التسكر ذات الأهمية البيولوجية على أكثر من نصف مليون وحدة من السكاكر أحادية التسكر في جزيئاتها . وفي بعض الأحيان تكون هذه الوحدات متطابقة

(سكاكر عديدة التسكر متجانسة) أو قد تكون مختلفة (سكاكر عديدة التسكر غير متجانسة) في أحيان أخرى. وفي بعض الحالات الأكثر تعقيداً لا تحتوي السكاكر عديدة التسكر على سكاكر أحادية التسكر حقيقية بل أنها تحتوي على مشتقات هذه السكاكر الأخيرة.

٤ - ٢ الجلوكوز سكر سداسي ألدوزي

(Glucose - an aldohexose sugar)

الجلوكوز هو أحد السكاكر أحادية التسكر ذات الأهمية الكيميائية الحيوية المعتبرة، ولهذا السبب فقد تمّ إختياره لتوضيح وتوسيع بعض المعلومات التي تمّ دراستها في الجزء السابق. وبالرغم من عدم وجود الجلوكوز بكميات كبيرة غالباً في الكائنات الحية إلا أنه يشكل الوحدات التركيبية لكل من السليولوز الذي يوجد بشكل متوافر في الجدر الخلوية غير الملجنة لخلايا النباتات والنشاء والجليكوجين، وهذان الأخيران يمثلان الكربوهيدرات المخزنة في كل من النباتات والحيوانات. كذلك فإن الجلوكوز يمثل إحدى الوحدتين اللتين يتألف منهما السكر ثنائي التسكر المسمى بالسكروز وهو السكر المنزلي المألوف.

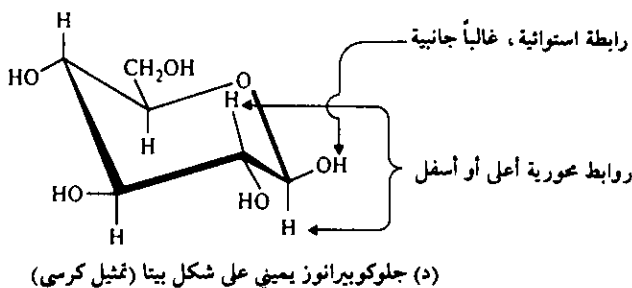
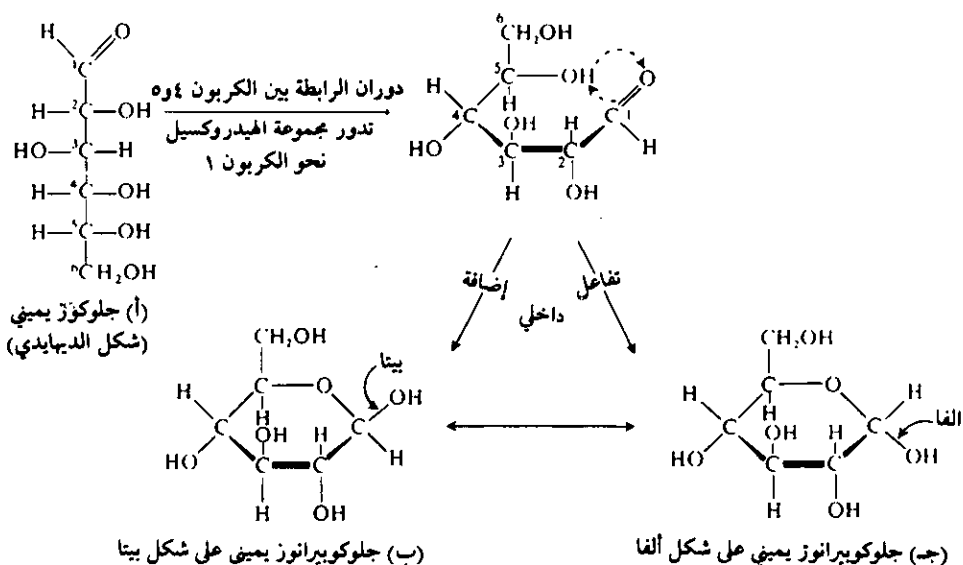
إن أبسط تركيب يمكن أن يُعطي للجلوكوز هو ذلك المبين في الشكل (٤ - ١، أ) حيث يبين هذا التركيب إحتواء الجلوكوز لخمسة مجموعات من الهيدروكسيل على ذرات الكربون ٢ - ٦ أما ذرة الكربون الألديهيادية فهي المعروفة بشكل متفق عليه بذرة الكربون رقم ١. ولما كانت الروابط المشتركة للكربون موزعة على شكل رباعي السطوح (tetrahedral) ولما كانت أربع من ذرات الكربون هذه تحتوي على أربع مجموعات أحادية مختلفة متصلة بها، فإنه ينتج عن ذلك وجود ٢^٤ من النظائر

المختلفة للسكر السداسي الألدوزي . (إذا لم تكن ظاهرة النظائر المجسّمة (stereoisomerism) غير مألوفة بالنسبة للقاريء، فإننا ننصحه ببناء نماذج للساكر متذكراً بأن تجربة التماثل تتم بوضع شيء وفق شيء آخر وأن أزواج النظائر ترتبط مع بعضها كما يرتبط الجسم بخياله في المرأة) .

كنّا أوضحنا في الجزء السابق بأن معظم السكاكر أحادية السكر الموجودة في الطبيعة بغض النظر عن دوراتها للضوء المستقطب هي سكاكر تنتمي الى العائلة اليمينية، وأن ترتيب المجموعات والذرات حول ذرة الكربون قبل الأخيرة (ذرة الكربون رقم ٥ في هذه الحالة) هو نفس ذلك الترتيب الموجود في الجليسر الديهايد اليميني . إن ترتيب المجموعات والذرات حول ذرات الكربون الأخرى غير المتماثلة يمكن توضيحه بواسطة بُعدين وذلك بكتابة ذرة الهيدروجين لجهة اليمين أو لجهة اليسار، وهذا الترتيب بالنسبة لسكر الجلوكوز (يسار، يمين، يسار، يسار) يظهر في الشكل ٤ - ١ .

وكغيره من الألدديهايدات، يُعتبر الجلوكوز عاملاً مختزلاً، بالرغم من أنه في هذا المجال يظهر أضعف مما هو متوقعاً . ومن المحتمل أن تكون هذه القوة المختزلة الضعيفة نتيجة تعقيد ينشأ عن ذوبان جزيئات الجلوكوز الصلبة والسكاكر السداسية الأخرى في الماء أي تحدث تغيرات في التركيب المتماثل (tautomeric changes) بحيث يتحول مقدار كبير من الجزيئات الى شكل حلقي . ويمكن اعتبار هذا التغير في التركيب المتماثل بأنه تفاعل إضافة داخلي إذ تتصل ذرة الهيدروجين لمجموعة الهيدروكسيل على ذرة الكربون رقم ٥ مع ذرة الأكسجين الموجوة في مجموعة الكربونيل على ذرة الكربون رقم ١ لتكوّن مجموعة هيدروكسيل جديدة شكل (٤-١) . ونتيجة لانفتاح الرابطة المزدوجة لمجموعة الكربونيل بهذه الطريقة، فإن التكافؤ الحر (free valency)

لمجموعة الكربونيل يكمل حلقة غير متجانسة تُعرف بحلقة السكر البيرانوزي (pyranose) وتتألف من ست ذرات وذلك بإتحادها مع ذرة الأكسجين المتصلة مع ذرة الكربون رقم ٥. ويمكن تقبل مثل هذا الحدث الظاهري عن طريق عمل نموذج (model) إذ تكون زاوية التكافؤ بين ذرات الكربون موجودة بشكل طبيعي ينتج عنه الإقتراب التام بين مجموعة الكربونيل ومجموعة الهيدروكسيل على ذرة الكربون رقم ٥.



شكل ٤ - ١
تركيب الجلوكوز

وتؤدي عملية تكوين الحلقات هذه الى تعقيد أكثر. إذ يحتمل وجود شكلين حقيقيين متماثلي التركيب. ويرجع هذا لنفس السبب الذي يؤدي، على سبيل المثال، الى تكوين شكلين من الألددهايد سيانهايدرون (aldehyde cyanhydrin) حيث يُضاف سيانيد الهيدروجين إلى الرابطة المزدوجة في الأست الدهايد ويتكون عن كلتا عمليتي الإضافة انتاج ذرات كربون غير متماثلة كانت متماثلة في السابق. والسبب في هذا أنه بعد عملية الإضافة تتصل أربع مجموعات مختلفة بذرة الكربون والتي كانت في الأصل مجموعة الكربونيل. وغالباً ما تُعرف ذرة الكربون هذه بإسم ذرة الكربون الأنومرية (anomeric). ويُعرف النظيران (isomers) المتكونان عن ذرة الكربون هذه بعد أن تصبح غير متماثلة بالأنومرات (anomers). وبالنسبة للجلكوكوز فإنه تتوافر نظرياً في اللحظة التي تتكون فيها الحلقة فرص متكافئة لكل من الرابطين المزدوجتين لمجموعة الكربونيل المتحطمتين، وذلك تبعاً لتحطم أي منها، لأن تظاهرا تركيبين مختلفين للمجموعات الأربع أحادية التكافؤ الموجودة حول ذرة الكربون هذه ويمكن تمثيل هذين التركيبين كما في الشكل ٤-١ بتوجيه مجموعات الهيدروكسيل المتكونة حديثاً إما إلى أعلى أو أسفل. ويُعرف الشكل الذي تتجه فيه مجموعة الهيدروكسيل إلى أسفل بالجلكوكوز البيرانوزي اليميني - ألفا (D - α glucopyranose)، أما ذلك الشكل الذي تتجه فيه مجموعة الهيدروكسيل إلى أعلى فيُعرف بالشكل بيتا (β - form).

ويعتبر الشكل بيتا للجلكوكوز البيرانوزي اليساري الى حد ما أكثر ثباتاً في المحلول من نظيره الشكل ألفا. ومن المحتمل أن يكون السبب في ذلك تباعد مجموعات الهيدروكسيل على ذرات الكربون ١ و٢ في الشكل بيتا. وبناء على ذلك، فإن لروابط الكربونيل المزدوجة فرصاً متكافئة في الإنفتاح نظرياً. إلا أن خليطاً متساوياً (٥٠ : ٥٠) من الأشكال ألفا وبيتا لا يمكن تحقيقه عملياً بسبب تدخل

تعقيد نهائي وهو الدوران النوعي (mutarotation). وتؤدي هذه العملية إلى التحويل المتبادل بين الأشكال ألفا وبيتا حتى يتكون خليط اتزان. وهكذا إذا ابتدأنا بالنظير ألفا النقي، فإنه عندما يلامس الماء يبدأ النظير بيتا بالتكوين حتى نصل إلى حالة اتزان. وبالنسبة للجلوكوز يحتوي خليط الاتزان على ٦٤٪ من الشكل بيتا وعلى حوالي ٣٦٪ من الشكل ألفا وبعض الآثار من الشكل غير الحلقي الألدهيدي المختزل وإذا ما ابتدأنا بالنظير بيتا النقي فإننا نصل إلى خليط الاتزان نفسه، ويعمل الانزيم الدوز ميوتاروتيز (aldose mutarotase) على التعجيل في عملية الدوران النوعي.

ولقد تم تأكيد أهمية الفروق بين الأشكال ألفا وبيتا للجلوكوز اليميني، ذلك أنه عندما يتحد الجلوكوز اليميني وغيره من السكاكر أحادية التسكر لتكوين السكاكر ثنائية التسكر وعديدة التسكر فإن الرابطة قد تكون من نوع ألفا أحياناً ومن نوع بيتا أحياناً أخرى وأن الخصائص الفيزيائية للمركبات الناتجة تتأثر بشكل أساسي بطبيعة الرابطة. فالسيلولوز على سبيل المثال يُبنى من مجموعات الجلوكوز على شكل بيتا ويتكون من سلاسل متعرجة (zig - zag) من وحدات أحادية التسكر في حين يتكون كل من النشاء والجلالاكوجين من وحدات الجلوكوز على شكل ألفا ويتألفان من سلاسل تميل إلى الالتفات حول بعضها.

إن أول من أدخل الأشكال الحلقية للسكاكر والمستخدم هنا وفي أماكن أخرى هو. هاورث (W. Haworth) الرائد في التركيب الكيميائي للسكاكر. ومن فوائد هذه الأشكال أنه يمكن رسمها بسهولة نسبية. وإذا تكلمنا على نحو دقيق فإنه وكالعديد من الأشكال الحلقية المشبعة (الهكسان الحلقي على سبيل المثال) لا تعتبر هذه الحلقات مستوية أو مسطحة (planar). وأحد هذه الأشكال غير

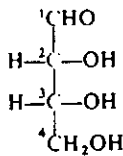
المسطحة أو غير المستوية (non - planar) هو الشكل الكرسي ويوضح الشكل (٤-١، د) هذا الشكل للجلوكوز البيرانوزي اليميني على شكل ألفا.

٤ - ٣ سكاكر الديهايدية وكيثونية أخرى

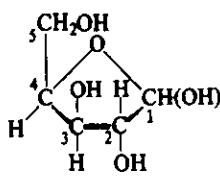
(Other aldoses and ketoses)

بالإضافة إلى الجلوكوز، هناك سكران الديهايديان لها أهمية بيولوجية معتبرة، وهما الجلاكتوز اليميني (D - galactose) والمانوز اليميني (D - mannose). وبين الشكل ٤-٢ تركيبهما الكيميائي. ويشبه هذان السكران الجلوكوز إلا أنها يختلفان في ترتيب المجموعات حول بعض ذرات الكربون غير المتماثلة، إذ يختلف الجلاكتوز على ذرة الكربون رقم ٤ والمانوز على ذرة الكربون رقم ٢ ويوجد كل منهما في الأشكال ألفا وبيتا والمشابهين لأشكال الجلوكوز. إن مقارنة نموذجين يمثلان الشكلين ألفا وبيتا لأحد السكاكر تظهر أنهما مادتان مختلفتان من الناحية التقنية إذ أن أحدهما لا يمثل خيال مرآة للآخر كما أنها لا يتطابقان عند وضع أحدهما فوق الآخر.

إن الجليسر الديهايد اليميني هو سكر ثلاثي الديهايدي يتكون في جسم الكائن الحي (*in vivo*) عندما يتأكسد الجليسرول. وتعتبر مشتقاته المفسفرة ذات أهمية كبرى في تفاعلات عملية التحليل الجلايكولي. هذه التفاعلات المتتالية التي ينتج عنها تحطيم السكاكر السداسية. ويُعتبر الأريترóz (D - erythrose) مثلاً على السكاكر الرباعية. ويدخل بشكله المفسفر في دورة الكربون أثناء عملية التركيب الضوئي، كما أنه يدخل في مسار تتأكسد خلاله السكاكر ويُعرف بإسم حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة. ولا تستطيع جميع الكائنات الحية بناء الأحماض الأمينية العطرية (aromatic amino acids) إلا تلك التي يشارك فيها الأريترóz اليساري المفسفر في عملية البناء الحيوي هذه.

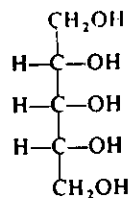


أريثروز يميني

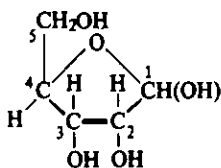


زايلوز يميني

(شكل فورانوزي)

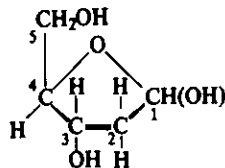


ريبيتول يميني



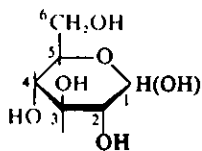
رايبوز يميني

(شكل فورانوزي)



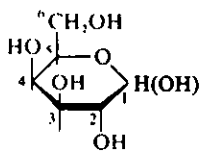
رايبوز يميني منقوص الأكسجين

(شكل فورانوزي)



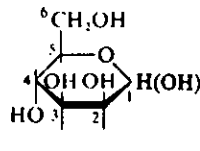
جلوكوز يميني

(شكل بيرانوزي)



جلاكتوز يميني

(شكل بيرانوزي)



مانوز يميني

(شكل بيرانوزي)

شكل ٤ - ٢

بعض السكاكر الألديهائية الهامة والمركبات المتصلة بها

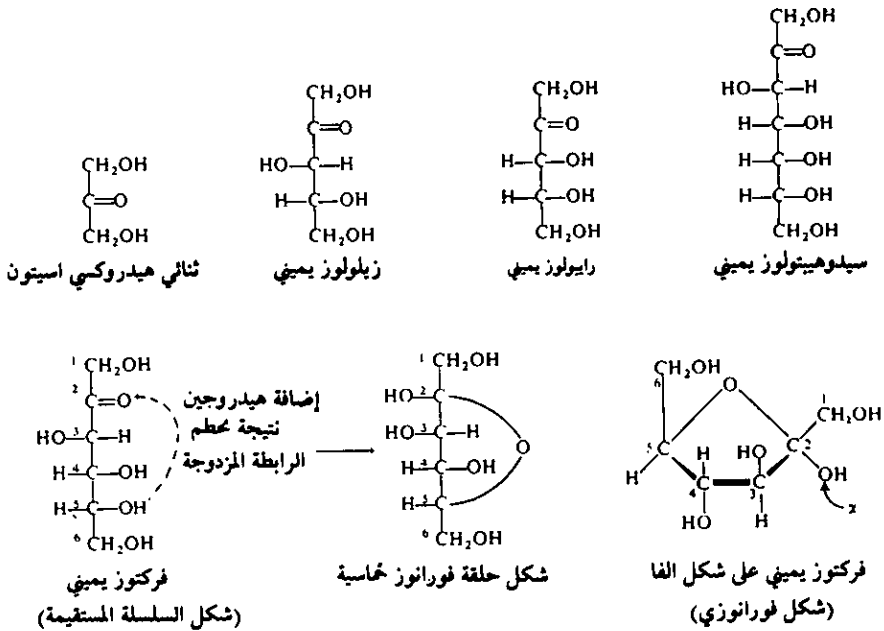
وهناك سكران الديهائديان هاما يحتويان على خمس ذرات من الكربون هما الرايبوز اليميني (D-ribose) والزايلوز اليميني (D-xylose). وبالإضافة إلى ذلك هناك مادتان أخريان هما الرايبوز اليميني منقوص الأكسجين (-2-deoxy D-ribose) وناتج إختزال الرايبوز والمسمى بالريبيتول (ribitol) ولكليهما استعمالات وظيفية ذات أهمية كبيرة. وبالرغم من صلتها الوثيقة بالسكاكر الخماسية إلا أنها لا يُعتبران من السكاكر أحادية السكر إذا تكلمنا على نحو دقيق. ويحتوي الرايبوز منقوص الأكسجين (وهو أحد مكونات الحامض النووي الرايبوزي منقوص

الأكسجين (DNA) على ذرتين من الهيدروجين متصلان بذرة الكربون رقم ٢ بدلاً من وجود ذرة هيدروجين واحدة ومجموعة هيدروكسيل واحدة، أما الريبيتول وهو أحد مكونات الرايوفلافين (riboflavin) فإنه يعمل كعامل مرافق للعديد من الأنزيمات التي تحفز عمليات الأكسدة البيولوجية (الجزء ٥-٤). وبين الشكل (٤-٢) التركيب الكيميائي لهذه المركبات.

ويوجد الرايبوز اليميني والرايبوز اليميني منقوص الأكسجين والزايلوز على نطاق واسع على شكل سكاكر بيرانوزية مكونة من حلقات سداسية، وذلك عندما توجد بشكل حرّ في المحاليل. إلا أنه عندما توجد كجزء من مركبات كبيرة فإنها غالباً ما تكون على شكل حلقات خماسية (شكل ٤ - ٢). وتشأ الحلقات الفورانوزية (furanose) من سلاسل مستقيمة بطريقة مقارنة لتكوين الحلقات البيرانوزية والتي تم شرحها للجلوكوز.

يعتبر الفركتوز (شكل ٤ - ٣) أكثر السكاكر السداسية الكيتونية شيوعاً. ويشبه في تركيبه الجلوكوز فيما عدا ذرة الكربون رقم ٢ والتي تحمل في الكيتونات رابطة مزدوجة، وهي تبعاً لذلك ليست غير متماثلة. ويوجد الفركتوز في المحاليل على نطاق واسع بشكله البيرانوزي، إلا أنه يشبه السكاكر الخماسية بتكوين أشكال فورانوزية عندما يدخل في تركيب العديد من المركبات البيولوجية الهامة. وهذا التشابه ليس عرضياً، إلا أنه يتصل بحقيقة كون مجموعة الكربونيل على ذرة الكربون رقم ٢ مما يؤدي إلى عزل واحدة من ذرات كربون السكر السداسي، إذا ما أخذنا تكوين الحلقة بعين الاعتبار، تاركاً مظهراً جزيئياً قريباً من ذلك للسكاكر الخماسية - وبين الشكل (٤ - ٣) أيضاً بعض السكاكر الكيتونية ذات الأهمية البيولوجية ومن أبسطها ثنائي هيدروكسي اسيتون (dihydroxyacetone) وهو سكر ثلاثي ذو صلة بالجليسر الديهايد. وفي الواقع فإن الأشكال المفسفرة لهذين السكرين

الثلاثين قابلة للتحويل مع بعضها بواسطة الأنزيمات في الخلية، ويحتوي سكر الرايبولوز اليميني (D-ribulose) على خمس ذرات من الكربون، ولتركيبه الكيميائي صلة مع الرايبوز اليميني. لاحظ أن السكاكر الكيتونية تتميز عن نظائرها الألديهائية بالمقطع "ولوز" (ulose). ويحتوي السيدوهبتولوز اليميني (D-sedoheptulose) على سبع ذرات من الكربون، وكالرايبولوز والزاييلوز (xylulose) فإنه في شكله المفسر يلعب دوراً هاماً في دورة الكربون أثناء عملية التركيب الضوئي وينصح القارئون هذه المصطلحات بأنه ليس من الضرورة في هذه المرحلة بأن تحفظ هذه الأسماء والصيغ عن ظهر قلب، ذلك أن هذا الأمر ممل. إلا أن الإنطباع العام عن التسمية ضروري عندما يتم دراسة هذه المركبات على أفراد وعندما نناقشها من حيث علاقتها مع بعض المجالات الخاصة في أيض الخلية.



شكل (٤ - ٣)

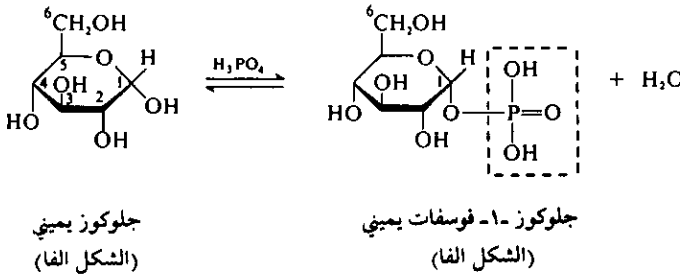
بعض السكاكر الكيتونية الهامة.

٤ - ٤ مشتقات السكاكر أحادية السكر

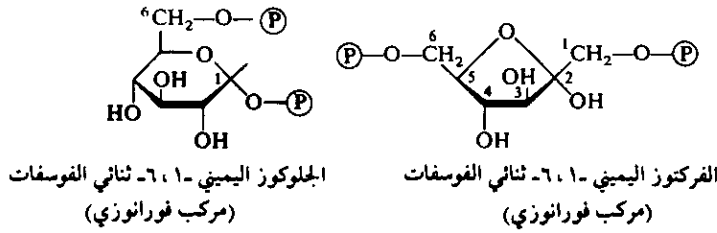
(Derivatives of the monosaccharides)

من النادر أن تدخل السكاكر أحادية السكر البسيطة مباشرة في التفاعلات الكيميائية الحيوية، إلا أنها تتحول أولاً إلى الأسترات، أو إلى مركبات شبيهة بالايثر، أو إلى مواد ناتجة تأكسدية. وفي بعض الأحيان تكون المواد الناتجة المختزلة أو المشتقات الأمينية للسكاكر ذات أهمية أيضاً. وسنوضح الآن تركيب وتسمية بعض مشتقات السكاكر متخدين الجلوكوز مثلاً رئيسياً.

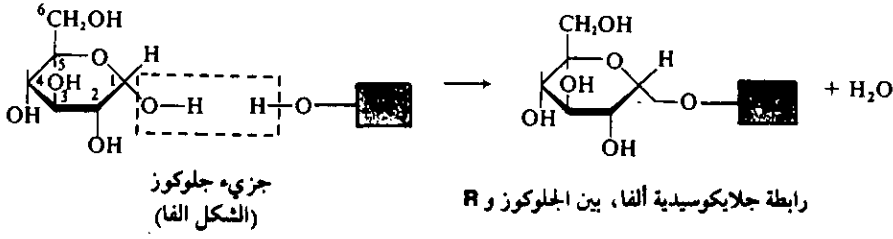
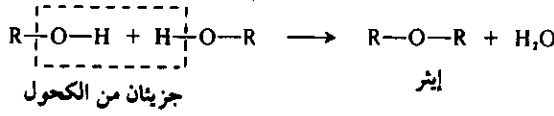
تختلف مجموعة الهيدروكسيل على ذرة الكربون رقم ١ (ذرة كربون رقم ٢ في السكاكر الكيتونية) بشكل ظاهر عن مجموعات الهيدروكسيل على ذرات الكربون الأخرى، لأنها تنشأ من مجموعة الكربونيل في الشكل ذات السلسلة المستقيمة. ولذلك فإنه ليس من غير العادي أن نجد هذه المجموعة أكثر نشاطاً من مجموعات الهيدروكسيل الأخرى في ظروف معينة. فعلى سبيل المثال نلاحظ أن حامض الفوسفوريك يكون بسهولة استراً مع الجلوكوز خارج جسم الكائن الحي (*in vitro*) ويسمى الناتج الجلوكوز اليميني - ١ - فوسفات (D-glucose -1-p) (وغالباً ما يُختصر الفوسفات إلى P في المعادلات والصيغ أما الفوسفات غير العضوي فيرمز إليه Pi) :



وسنقوم بحذف ذرات الهيدروجين من صيغ السكاكر التالية إلا إذا كان وجودها ضرورياً للتأكيد أو للإيضاح، ويعتبر الجلوكوز -١- فوسفات واحداً من العديد من السكاكر المفسرة الموجودة في الكائنات الحية، ولسنا بحاجة لأن نغالي في التوكيد على الأهمية الأيضية لهذه المشتقات. وبالرغم من أن السكاكر المفسرة تدخل في تفاعلات الطاقة (الجزء ٧-٩). إلا أن الوجود العام لهذه السكاكر المفسرة بدلاً من السكاكر البسيطة في التفاعلات الكيميائية الحيوية هو حقيقة لا يمكن دائماً تفسيرها بسهولة. وهناك جلوكوز مفسر آخر هو الجلوكوز -٦- فوسفات (glucose-6-phosphate) وهو معروف بشكل جيد وهناك أيضاً الجلوكوز ثنائي الفوسفات والذي تتكون فيه مجموعات الهيدروكسيل على ذرات الكربون رقم ١ ورقم ٦ إستران. وللجلوكوز ثنائي الفوسفات ونظيره الفركتوز ثنائي الفوسفات الصيغ التالية:

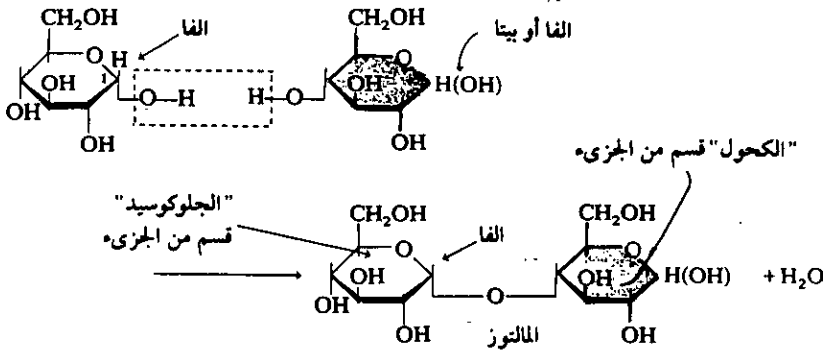


وتحت ظروف ملائمة يتفاعل الكحول مع مجموعة الهيدروكسيل الأنومرية (الجزء ٤-٢) للسكاكر أحادية التسكّر لتكوّن مركبات شبيهة بالايثر تسمى بالجليكوسيدات (glycosides) ويستخدم التعبير "شبيهة بالايثر" لأن السكاكر ليست كمحولات نموذجية، وبالرغم من أن المركبات الناتجة تشبه الايثرات في تركيبها إلا أنها أقل ثباتاً عند عمليات التحليل المائي إذا ما قورنت بالايثرات العادية، وهي تشبه الاسترات في كثير من المجالات:-



والجليكوسيد إسم عام يستخدم عندما لا يكون هناك ضرورة لتخصيص مشاركة سكر معين. ويمكن مقارنته بأسماء عامة كالأريل (aryl) والالكيل (alkyl) والأسيل (acyl). وتوجد الجليكوسيدات بالأشكال ألفا وبيتا لأن مجموعة الهيدروكسيل الأنومرية تدخل في تكوينها.

ويمكن استبدال جزئ الكحول الذي يدخل في تكوين الرابطة الجليكوسيدية (glycosidic linkage) بجزئ سكر ثانٍ، ذلك أن السكاكر تحتوي على مجموعات هيدروكسيل كحولية. وإذا ما تمّ هذا تكوّن جزئ من السكاكر ثنائية التسكّر. وبناء عليه، يتحد جزئان من الجلكوز اليميني على شكل ألفا ليعطيا جزئاً من المالتوز (maltose) السكر المتكوّن بشكل رئيسي من جلايكوسيد محتو على جلكوز - ألفا (α glucose - α - glycoside). وهكذا يمكن القول أن قسماً من سكر الجليكوسيد الداخل في تكوين المالتوز هو أيضاً سكر الجلكوز:



إن تكرار هذه العملية بطريقة ترتبط فيها وحدات السكاكر أحادية التسكر مع بعضها بروابط جللايكوسيدية على شكل ألفا أو بيتا يؤدي إلى تكوين السكاكر عديدة التسكر. وعلى العكس من ذلك فإن التحليل المائي للسكاكر عديدة التسكر يؤدي إلى تحرر وحدات السكاكر أحادية التسكر والتي تتركب منها السكاكر عديدة التسكر.

وهناك مشتقات عديدة للسكاكر أحادية التسكر تلعب دوراً هاماً بل ومحدداً في خلايا مجموعات معينة من الكائنات الحية أو أنسجتها. وهي تحتوي على نواتج تأكسد واختزال السكاكر أحادية التسكر، وكذلك على المشتقات الأمينية لهذه السكاكر على الكربون رقم ٢. وتظهر بعض هذه المشتقات في الشكل ٤-٤.

ومن بين نواتج التأكسد العديدة المحتملة للسكاكر أحادية التسكر نوعان لها أهمية خاصة. فعند أكسدة الرأس الألديهيدي (aldehydic head) للجلايكوز الألديهيدي (aldo - glyucose) (كإسم عام للسكاكر) إلى الكربوكسيل يسمى الحامض الهيدروكسي (hydroxy acid) المتكون بحامض الجللايكونيك (glyconic acid) (الشكل ٤-٤). وعلى العكس من ذلك فإنه يمكن أكسدة مجموعة الكحول الأولية الموجودة في ذيل الجزيء إلى الكربوكسيل ويسمى الناتج عندها بحامض الجللايكويورونيك (glycouronic acid). (وسواء أكان هذا عرضياً أم لسبب آخر، فإن الكلمة يورونيك (uronic) تعيد إلى الذاكرة الكلمة يوريا (urea) وحامض اليوريك (uric acid) وهذا أمر مفيد ومساعد للذاكرة إذ يجعلنا نتذكر بأن الإسم يشير إلى ذيل الجزيء!). ومن أفضل الأمثلة على أكسدة رأس الجزيء هو حامض ٦- فوسفوجلوكونيك (6-phosphogluconic acid) والمتكون نتيجة خطوة تأكسدية هامة في حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة (شكل ١٤-٩). ويصلح حامض

الجلاكتيورونيك (galacturonic acid) وحامض الجلكورونيك (glucouronic acid) كأمثلة للإحتمال الثاني لأكسدة ذيل الجزيء، وتوجد هذه الأحماض بشكلها الحالي أو بأشكال معدلة في بعض السكاكر عديدة التسكر المعقدة (الجزء ٤-٦). إن حامض الأسكوربيك (Ascorbic acid) أو فيتامين جـ هو ناتج تأكسدي يرتبط ارتباطاً بعيداً بالسكاكر السداسية. لقد أدى نقص هذا الفيتامين الناتج عن عدم وجود كميات كافية من الفاكهة والخضار الطازجة في السفن أثناء الرحلات الطويلة إلى ظهور مرض الاسقربوط بين البحارة خلال الأيام العظيمة لاستكشاف البحار.

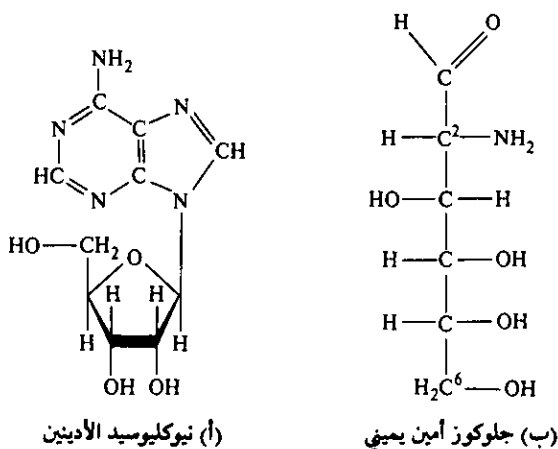
يؤدي اختزال الالديهيدات والكيونات إلى تكوين الكحولات المتعددة الهيدروكسيل. وهناك مثالان هامين عليهما هما الريبيتول، والمتكون من اختزال الريبوز، والجليسرول، والمتكون من اختزال الجليسرالديهيد. ويدخل الريبيتول في تركيب حوامل الالكترونات الفلافين أحادي النيوكليوتيد (FMN) والفلافين ثنائي النيوكليوتيد (FAD)، واللذين سنشرح تركيبهما في الفصل القادم. والجليسرول هو الكحول المتحرر نتيجة عملية التحليل المائي للدهون. وتحت ظروف الأيض الاعتيادية، فإن أكسدة الجليسرول إلى الجليسرالديهيد يمثل الخطوة الأولى في استخدامه كمصدر للطاقة.

وتستطيع مجموعة الهيدروكسيل على ذرة الكربون الأنومرية (أي التي تدخل في تكوين الجلايكوسيدات) التفاعل مع الأمينات الأليفاتية والحلقية المختلفة وينتج عن ذلك تكوين رابطة بين الكربون والنيتروجين. ويوجد هذا النوع من الروابط في النيوكليوسيدات والنيوكليوتيدات (الفصل الخامس) ولهذا فإن لها أهمية كبرى (شكل ٤-٥، أ). ومن ناحية أخرى، تستطيع مجموعات الهيدروكسيل غير الموجودة على ذرة الكربون الأنومرية الاتحاد مع مجموعات الأمين وتسمى النواتج بالسكاكر الأمينية.

[illegible]

شکل ۴ - ۴

بعض مشتقات السكاكر أحادية التسكر ذات الأهمية البيولوجية

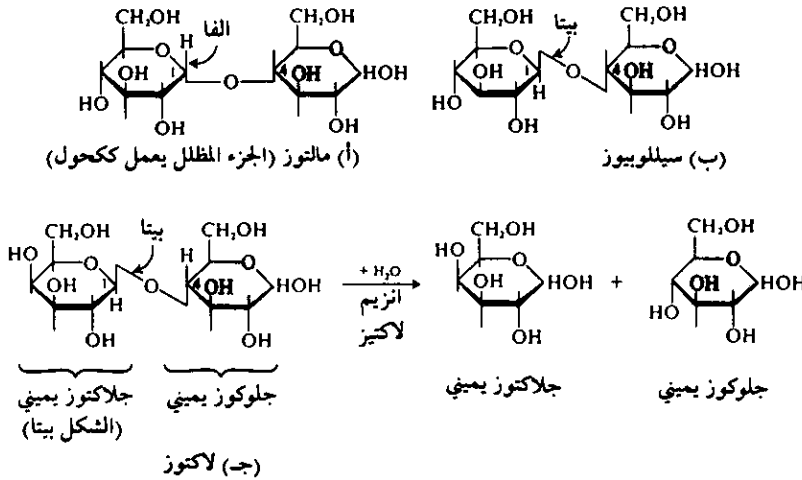


شکل ۴ - ۵

مشتقات سكاكر محتوية على رابطة بين الكربون والنيتروجين

٤ - ٥ ثنائية السكر (Disaccharides)

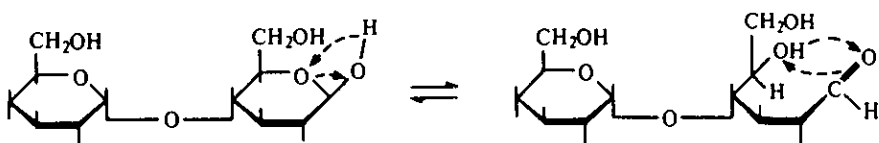
المالتوز أحد السكاكر ثنائية السكر يتألف من ارتباط جزيئين من الجلوكوز بواسطة رابطة جلايكوسيدية α و١ ألفا (α - 1,4 - glycosidic linkage) (شكل ٤-٦). وتحطم هذه الرابطة بسهولة بواسطة الأحماض المخففة وبواسطة انزيم المالتيز (maltase) ، وهذا الانزيم متخصص بتحليل المائي للروابط الجلايكوسيدية من النوع ألفا ولا يؤثر على الجلايكوسيدات من النوع بيتا. أما السيلوبوز (cellobiose) فهو سكر ثنائي السكر يتألف من ارتباط جزيئين من الجلوكوز بواسطة رابطة جلايكوسيدية β و١ بيتا (β - 1,4 - glucosidic linkage) ، ولا يتحطم السيلوبوز بواسطة انزيم المالتيز، إلا أنه يتحلل مائياً بواسطة انزيمات الجلايكوسيداز من النوع بيتا وبواسطة الأحماض المخففة . ويتكون المالتوز في جسم الكائن الحي (*in vivo*) من التحليل المائي الجزئي للنشاء. أما السيلوبوز فينتج من تحطم السيلولوز.



شكل ٤ - ٦

ثلاثة سكاكر ثنائية السكر مختزلة

إنَّ كلاً من المالتوز والسيللوبيوز سكاكر مختزلة، تختزل النحاس من صورة النحاسيك إلى اكسيد النحاسوز في تجربة فهلنج وأيونات الفضة إلى الفضة المعدنية في تفاعل (silver mirror reaction). إلا أنَّ هذه السكاكر ليست عوامل مختزلة قوية كما هو الحال في أحادية التسكر كالجلوكوز والجالاكتوز والفركتوز، ولا تختزل بسهولة محلول بارفود إلى نحاس على صورة نحاسوز. ويعود السبب في ذلك إلى أن ذرة الكربون رقم ١ لأحد جزيئي الجلوكوز تستطيع الرجوع بحرية إلى شكل الكربونيل المختزل، إلا أنَّ هذه الذرة مثبتة بالجزيء الثاني بالشكل الحلقي بسبب وجود الرابطة الجلايكوسيدية :



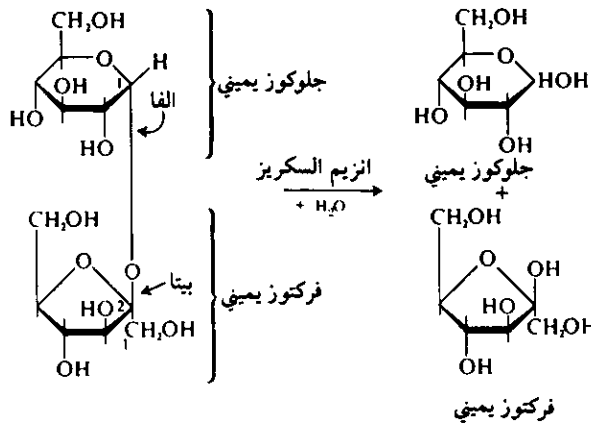
المالتوز: مخطط يوضح الشكل الحلقي المزدوج

المالتوز: مخطط يوضح الشكل اللانهايدي

وتتألف بعض السكاكر ثنائية التسكر الموجودة في الطبيعة من سكرين مختلفين من السكاكر أحادية التسكر، ومن الأمثلة الهامة: اللاكتوز اليميني (D-lactose) الذي يعتبر الكربوهيدرات الرئيس في الحليب، والسكروز (sucrose) والذي يتوفر بشكل خاص في قصب السكر والشمندر السكري. ويتألف اللاكتوز من ارتباط جالاكتوز يميني في الشكل بيتا مع ذرة الكربون رقم ٤ لجلوكوز يميني (شكل ٤-٦، ج). ويتحلل مائياً إلى هذين السكرين أحاديي التسكر بواسطة انزيم اللاكتيز (lactase) وهو أحد الأنزيمات الهاضمة في الثدييات.

يتألف السكروز من ارتباط ذرة الكربون رقم ١ في جزيء من الجلوكوز مع ذرة الكربون رقم ٢ في جزيء من الفركتوز (شكل ٤-٧). والرابطة هنا من النوع

ألفا بالنسبة لجزء الجلوكوز، وبينما بالنسبة لجزء الفركتوز، وكذلك فإن الجلوكوز يوجد على شكل حلقة بيرانونوزية سداسية، أما الفركتوز فيوجد على شكل حلقة فورانونوزية خماسية. ولما كانت ذرتا الكربون المشاركتان في تكوين الروابط الجلايكوسيدية هما ذرتا الكربون لمجموعتي الكربونيل في السكاكر المكونة لجزء السكروز فإن أي نصف من أنصاف هذا الجزيء لا يستطيع العودة إلى شكله السلسلي المستقيم إلا إذا تحطم الجزيء بواسطة التحليل المائي. ولما كان السكروز لا يحتوي على أية مجموعة كربونيل كافية فإنه سكر ثنائي التسكر غير مختزل.



شكل ٤ - ٧

السكر ثنائي التسكر غير المختزل "السكروز"، وتحليله المائي.

ويتحلل السكروز مائياً بواسطة انزيم السكريز (sucrase) الذي يوجد في الخلايا النباتية وفي الخلايا الماصة في الأمعاء الدقيقة للثدييات. ويسمى هذا الانزيم أيضاً انفرتيز (invertase) وذلك للسبب التالي :- يحرف السكروز الضوء المستقطب نحو اليمين، إلا أن الخليط الناتج من تحلله المائي والمكون من عدد متساوٍ من الجزئيات من كل من الجلوكوز والفركتوز يحرف الضوء المستقطب نحو

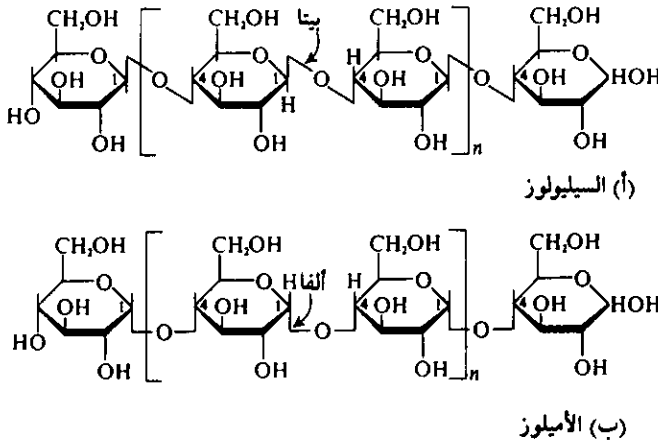
اليسار، ويحصل هذا الإنعكاس في الدوران لأن كمية معينة من الفركتوز لها القدرة على أن تحرف الضوء المستقطب نحو اليسار أكثر من قدرة كمية مساوية لها من الجزيئات من الجلوكوز لأن تحرف الضوء المستقطب نحو اليمين.

٤ - ٦ عديدة السكر (Polysaccharides)

تتألف السكريات عديدة السكر من وحدات من سكاكر أحادية السكر وذلك بإزالة الماء من عدد من هذه الوحدات. والسليولوز هو أكثر السكاكر عديدة السكر توافراً في الطبيعة فهو أحد المكونات الرئيسة في الجدر الخلوية غير الملجنة للنباتات (الفصل الأول). كما أن له مقدرة كبيرة على مقاومة الشد وكذلك مقاومة التحطيم الكيميائي. وهو لا يتحلل مائياً إلا عند معاملته مع الأحماض القوية جداً. وهناك عدد قليل جداً من الحيوانات التي تحتوي على انزيمات قادرة على تحطيم السليولوز. ولتحطيم السليولوز بواسطة بكتيريا التربة أهمية عملية كبيرة، وكذلك الحال بالنسبة إلى تحطيمه بواسطة البكتيريا الموجودة في المعدة الأولى للحيوانات الآكلة للأعشاب كالماشية.

ولا يعتبر النشاء مادة واحدة بل هو خليط من مادتين على الأقل، وأبسط هذه المواد هو الأميلوز (amylose) وهو سلسلة مستقيمة ناتجة عن تكثف وحدات من الجلوكوز، وهو لذلك يشبه السليولوز، إلا أن الروابط الجلايكوسيدية في السليولوز هي من النوع بيتا، في حين تلك الموجودة في النشاء هي من النوع ألفا (شكل ٨-٤). ويمكن تحليل النشاء مائياً بسهولة أكثر من السليولوز إذ يتم هذا بواسطة الأحماض المخففة أو بواسطة الأنزيمات المعروفة بالأميليز (amylases). ويحلل انزيم الأميليز الأميلوز منتجاً المالتوز السكر الثنائي السكر الذي يتحلل بدوره بواسطة انزيم

المالتيز. ويتفاعل الأميلوز مع اليود معطياً اللون الأزرق الغامق المميز الذي يختفي عند التسخين ويعود للظهور عند التبريد.



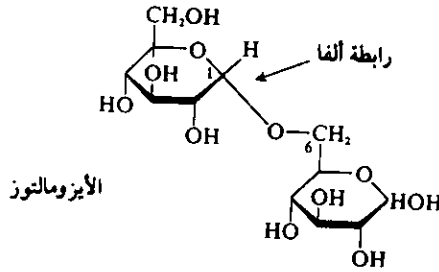
شكل ٤ - ٨

تركيب السيلولوز والأميلوز

والنشاء شأنه شأن باقي السكاكر عديدة التسكّر فهو كربوهيدرات غير مختزل ذلك أنّ مجموعات الكربونيل في كل الوحدات المكونة له (باستثناء واحدة من النهايتين الطرفيتين) تشارك في تكوين الروابط الجلايكوسيدية.

والسكران عديدا التسكّر اللذان أخذناهما بعين الاعتبار حتى الآن السيلولوز والأميلوز. وهما بوليمرات خطية مستقيمة لجزئيات الجلوكوز المرتبطة مع بعضها بروابط جلايكوسيدية ١ و٤ إلا أنّ بعض السكاكر عديدة التسكّر بها تركيب متفرع. فعلى سبيل المثال، يحتوي النشاء، بالإضافة إلى الأميلوز، مركباً آخر يسمّى بالأميلوبكتين. وعندما يتحطم الأميلوبكتين بواسطة الأميليز الموجود في عصارة البنكرياس فإنه ينتج بالإضافة إلى المالتوز سكرًا آخر من السكاكر ثنائية التسكّر

يسمى الأيزومالتوز (isomaltose) والذي يرتبط فيه جزيئا الجلوكوز بواسطة رابطة جلايكوسيدية ١و٦ ألفا (1,6 - α - glycosidic linkage) :



وهذا يبين بأن الأميلوبكتين يتألف من سلاسل أصلية من وحدات من الجلوكوز تشبه الأميلوز (وترتبط بروابط جلايكوسيدية ١و٤ ألفا) ولكنها بالإضافة لذلك تحتوي على فروع ثانوية ترتبط مع السلاسل الأصلية بواسطة روابط جلايكوسيدية ١و٦ ألفا، ويبين الشكل (٤-٩) تركيب الأميلوبكتين. وتحتوي سلسلة الأميلوز على حوالي ٢٠ - ٢٥ وحدة من الجلوكوز. ويبلغ عدد وحدات الجلوكوز بين نقاط التفرع حوالي ٨٥. أما الجلايكوجين وهو أهم الكربوهيدرات المخزنة في الحيوانات فإنه يشبه الأميلوبكتين في تركيبه إلا أنه أكثر تفرعاً. ويبلغ معدل طول السلسلة حوالي ٨-١٤ وحدة من الجلوكوز، ويبلغ عدد وحدات الجلوكوز بين نقاط التفرع حوالي ٣ أو ٤.

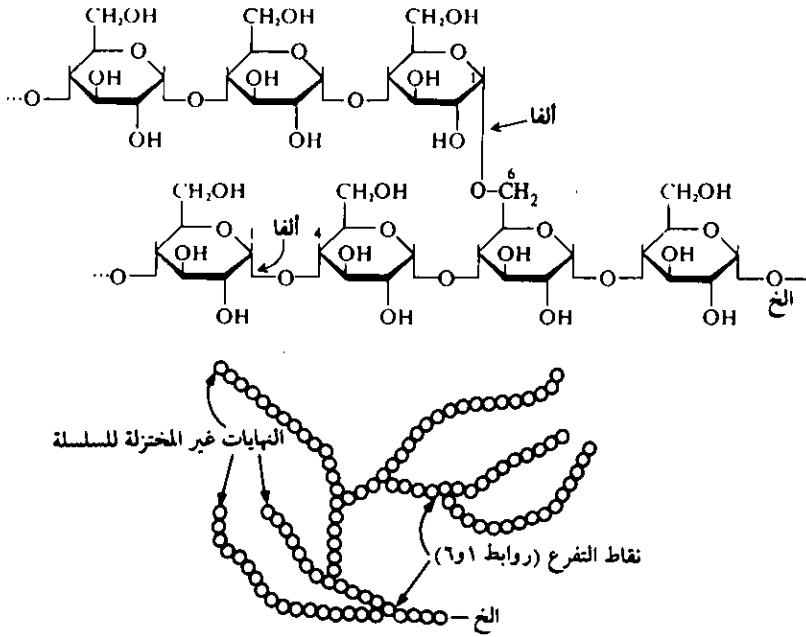
وتحتوي الجدر الخلوية للخلايا النباتية عادة على كميات مهمة من السيليلوز بالإضافة إلى كميات أقل من مركبات أخرى. وتتجمع سلاسل السيليلوز عادة مع بعضها مكونة خيوطاً دقيقة تسمى بالليفات الدقيقة (microfibrils) والتي يمكن مشاهدتها بسهولة تحت المجهر الإلكتروني. وتشكل الألياف في مجموعها شبكة متينة حول الخلية.

وأثناء نمو الخلايا النباتية، يتطور سليولوز الجدار الخلوي تدريجياً، فالجدار الخلوي للخلايا النباتية الناشئة يحتوي على العديد من المواد الأكثر مرونة من السليولوز. ومن هذه المواد البكتين (pectin) الذي يتألف من سلاسل طويلة من وحدات تركيبية شبيهة بالسكريات ومشتقة من الجلاكتوز. وهذه الوحدات هي حامض الجلاكتيورونيك أي جلاكتوز تأكسدت فيه مجموعة الهيدروكسيل الأولية على ذرة الكربون رقم ٦ إلى مجموعة الكربوكسيل، وترتبط وحدات حامض الجلاكتيورونيك مع بعضها بواسطة روابط من نوع ١ و٤ ألفا (شكل ٤-١٠). وللبكتين خصائص المواد الهلامية مما يسمح بتمدد سهل للخلايا النامية. وفي بعض الأحيان تشكل مجموعات الكربوكسيل استرات مع الميثيل الكحولي (methanol) وتكون هذه الاسترات غالباً على شكل أملاح كالسيوم وتحدد نسبة وجود البكتين بهذين الشكلين درجة مرونة الجدار الخلوي في الخلايا النباتية النامية. وغالباً ما تستخدم الخصائص الهلامية للبكتين في صناعة المربيات.

ومن المركبات الأخرى الموجودة في الجدر الخلوية للنباتات الهيميسليولوز (hemicellulose) واللجنين (lignin). والهيميسليولوز هو أحد السكريات عديدة التسكر إلا أنه لا يرتبط بالسليولوز، ويتألف بشكل أساسي من وحدات من السكر الخماسي الزايلوز المرتبطة مع بعضها بواسطة روابط من نوع ١ و٤ بيتا. أما اللجنين والذي يشكل حوالي ٢٠٪ من الوزن الجاف للخشب فلا ينتمي إلى السكريات عديدة التسكر، بل هو معقد ناتج عن تكثيف الأحماض الفينولية.

وفي الحيوانات تلعب السكريات عديدة التسكر دوراً تركيبياً هاماً. فعلى سبيل المثال يحتوي جليد الحشرات على الكيتين (chitin) وهو بوليمر يتألف من أحد مشتقات الجلوكوز الذي تحل فيه مجموعة أمين محل مجموعة الهيدروكسيل على

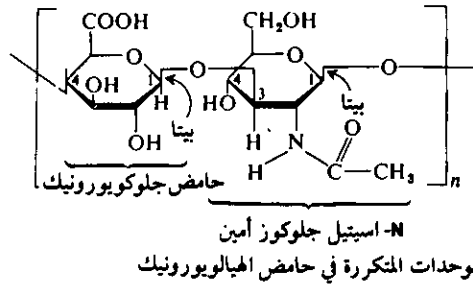
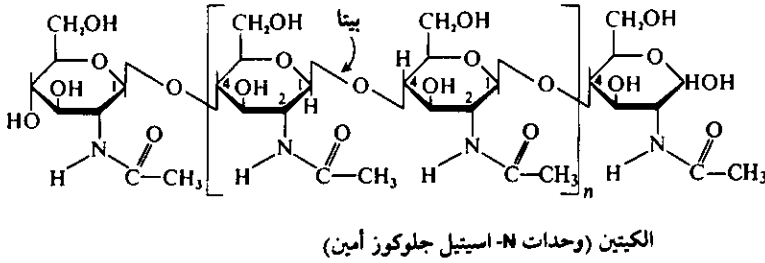
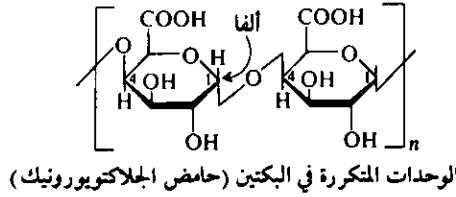
الكربون رقم ٢ ثم يتم استبدال ذرة هيدروجين في مجموعة الأمين بمجموعة اسيتيل . وهكذا يتألف الكيتين من وحدات من N-اسيتيل جلوكوز أمين (N-acetylglucosamine) ترتبط مع بعضها بواسطة روابط من نوع ١ و ٤ بيتا (شكل ٤-١٠). وتوجد هذه الوحدة التركيبية نفسها في حامض الهيالورونيك (hyaluronic acid) وهو مادة شبيهة بالسكري عديدة التسكر وتدخل في تركيب العديد من الانسجة الجيلاتينية للفقاريات بما فيها السائل الزجاجي (vitreous humor) للعين والسائل السينوفي (synovial fluid) الذي يشحم المفاصل بين العظام . ويتألف حامض الهيالورونيك من وحدات متبادلة من N-اسيتيل جلوكوز أمين وحامض



شكل ٤ - ٩ .

الأميلوبكتين (فوق: الروابط بين السلاسل الأصلية - تحت: جزء صغير من الأميلوبكتين يوضح التفرع. تمثل كل دائرة جزيء جلوكوز)

الجلوكوبورونيك وحمض الهيلوبورونيك أهمية خاصة إذ يحتوي الجزيء منه بالإضافة الى الروابط الجلايكوسيدية الشائعة من النوع ١ و٤ على روابط جلايكوسيدية أقل شيوعاً وهي من النوع ٣ و١ (1,3 glycosidic bond) (الشكل ٤-١٠).



شكل ٤ - ١٠

تركيب بعض السكاكر عديدة التسكر المعقدة

وحمض الهيلوبورونيك مادة حامضية لأن مجموعات الكربوكسيل تتأين تأيئاً كبيراً في الرقم الهيدروجيني الخلوي.

والكوندرويتين (chondroitin) هو أحد السكاكر عديدة التسكر الحامضية، ويحتوي على وحدات من N-اسيتيل جلاكتوز أمين (N-acetylgalactosamine) مرتبطة مع وحدات من حامض الجلوكورونيك بواسطة روابط من النوع ٣ و١ بيتا. ويكون على شكل كبريتات الكوندرويتين في الأنسجة الهيكلية كالغضروف والعظم. أما الهيبارين (heparin) الموجود في جدران الأوعية الدموية، فإنه يمنع تجلط الدم. ويتكون من تكثف المشتقات الكبريتية لكل من الجلوكوز أمين وحامض الجلوكورونيك.

٧-٤ دور الكربوهيدرات داخل الخلايا وخارجها

(Role of carbohydrates inside and outside cells)

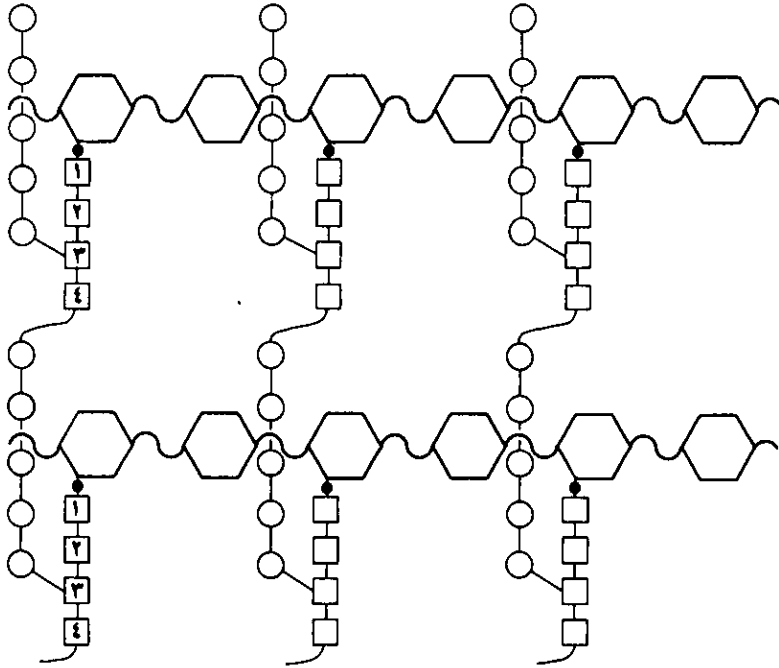
يوجد الجزء الأعظم من الكربوهيدرات في الخلايا على هيئة سكاكر عديدة التسكر، وقد يكون لهذا أهمية تركيبية كما هو الحال في السيلولوز والمركبات الشبيهة بالسكاكر عديدة التسكر كالبكتين والكتين (شكل ٤-١٠) أو قد يكون مادة مخزنة كما هو الحال في النشاء في النباتات والجلايكوجين في الحيوانات. ويتراوح الوزن الجزيئي للسكاكر عديدة التسكر بين ٣١٠ - ١٠^٧، وهي تختلف عن السكاكر أحادية التسكر وثنائية التسكر في عدم قابليتها للذوبان بسهولة في الماء (وبعضها كالنشاء يشكّل محاليل شبه غروية).

وعندما تتحد جزيئات السكاكر أحادية التسكر في الخلية لتكوّن السكاكر عديدة التسكر، فإن هذه الأخيرة لا تؤثر في السيطرة على الضغط الأسموزي للخلية. وتنتقل الكربوهيدرات بين الخلايا على شكل سكاكر أحادية التسكر أو ثنائية التسكر، فمثلاً تنتقل الكربوهيدرات إلى أجزاء الجسم على هيئة جلوكوز بواسطة

الدم في الثدييات، في حين تنتقل الكربوهيدرات بين أعضاء النبات المختلفة على هيئة سكروز بواسطة اللحاء، وعندما تصل السكاكر أحادية التسكر إلى داخل الخلايا فإنها قد تتحول ثانية إلى سكاكر عديدة التسكر باستثناء مقدار ضئيل منها يستخدم فوراً في عمليات الأيض حيث يتحول هذا المقدار إلى الأشكال المفسفرة للسكاكر الأحادية التسكر.

أما البروتينات المخاطية التي تفرزها الخلايا فهي عبارة عن بروتينات مقترنة تحتوي على تفرعات ثانوية من السكاكر قليلة التعدد والتي يتكون كل منها من عدد قليل نسبياً من السكاكر أحادية التسكر. وغالباً ما يكون آخر مركب في سلسلة السكاكر قليلة التعدد حامض N-اسيتيل نيورو أمينيك (N-acetylneuraminic acid) (وهو مشتق الأسيتيل للمانوز أمين مع حامض البيروفيك مما يشكل مركباً يحتوي على مجموعة الألديهايد). إن معظم البروتينات الموجودة في خلايا الجدر الخلوية هي بروتينات سكرية (glycoproteins) ومن المحتمل أنها تلعب دوراً هاماً في عملية تمييز الخلايا وفي تفاعلات مولدات المضادات والأجسام المضادة. وأخيراً يحتوي الجنس البشري على مجموعات دم مختلفة والسبب في ذلك، هو الاختلاف البسيط في بروتينات الدم. إن هذه البروتينات هي بروتينات سكرية أيضاً وأن التفرعات الثانوية المختلفة والمؤلفة من السكاكر قليلة التعدد والمتصلة بالبروتينات هو السبب في وجود مجموعات دم مختلفة.

وتتركب الجدر الخلوية للبكتيريا من شبكة مميزة تتألف من كل من السكاكر عديدة التسكر وسلاسل الببتيدات القصيرة (شكل ٤-١١) ويشبه عديد التسكر في تركيبه تركيب الكيتين (شكل ٤-١٠) إلا أن الوحدة الثانية من N-اسيتيل جلوكوز أمين تتصل عند ذرة الكربون رقم ٣ مع مجموعة الهيدروكسيل لحامض اللاكتيك.



الدليل

- ١ = ألانين يساري
٢ = حامض ايزوجلوتاميك يميني
٣ = لايسين يساري
٤ = ألانين يميني

- = وحدات الأسيتيل جلوكوز أمين
= وحدات حامض اللاكتيك
= وحدة من خماسي بيتيد الجلايسين
= رباعي البيتيد

شكل ٤ - ١١

رسم تخطيطي يمثل الجزيئات الكبيرة العملاقة التي تكوّن التركيب الأساسي للجدران الخلوية في البكتيريا. ويقع فوق هذه الجزيئات مجموعة أخرى من الجزيئات الكبيرة والتي تختلف في البكتيريا الموجبة في تجربة جرام عنها في البكتيريا السالبة.

وترتبط مجموعة الكربوكسيل لحامض اللاكتيك مع رباعي الببتيد (tetrapeptide) الذي يحتوي من بين أحماضه الأمينية الأربعة على حامضين أمينيين غير اعتياديين بيولوجياً لوجودهما في الشكل اليميني (D-configuration) (الجزء ٣-٢). ويرتبط الحامض الأميني الطرفي لرباعي الببتيد عادة مع خماسي الببتيد (pentapeptide) المؤلف من وحدات من الجلايسين (glycine) والذي يرتبط أخيراً مع اللايسين (lysine) لسلسلة رباعي الببتيد المجاورة، مكونة رابطة متقاطعة (cross linkage). ويقع فوق هذه الشبكة خليط معقد من البوليمرات والذي يحتوي على مركبات مختلفة في كل من البكتيريا الموجبة والسالبة في صبغة جرام.

الفصل الخامس

بعض الحوامل البيولوجية Some Biological Carriers

في الكثير من التفاعلات الخلوية التي سيتم شرحها فيما بعد في هذا الكتاب ، ينتقل الكتروناتاً أو وحدة جزئية من جزيء إلى آخر، وذلك عبر مركب وسطي يعمل كحامل وفي بعض الأحيان يكون للحامل وجوداً مستقلاً، فإذا ما حصل تفاعل إنزيمي خارج جسم الكائن الحي فإنه يمكن في هذه الحالة أن يضاف الحامل بكميات معروفة ومتغيرة إلى هذا النظام التفاعلي [من أمثلة هذه الحوامل النيكوتين أميد أدينين ثنائي النيوكليوتيد (NAD) الذي يستقبل الالكترونات من مواد متفاعلة معينة والأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) الذي يحمل فوسفات ذات طاقة عالية] . ولا يعمل بعض الانزيمات إلا بوجود حامل خاص ، حتى ولو وحدت حوامل أخرى تشبه هذا الحامل إلى حد كبير. فمثلاً لا يعمل الانزيم لأكسيت دي هيدروجينيز (lactate dehydrogenase) إلا بوجود NAD^+ ، في حين نجد أن الانزيم جلوكوز-6- فوسفات دي هيدروجينيز (glucose -6- phosphate dehydrogenase) يحفز نقل الالكترونات من الجلوكوز-6- فوسفات إلى النيكوتين أميد أدينين ثنائي الفوسفات المفسفر NADP فقط . ويكون الوضع أكثر تعقيداً في بعض الأحيان، إذ قد يكون الحامل جزءاً ملحقاً بالإنزيم (prosthetic group) ، كما هي الحال في حامل الهيدروجين المسمى فلافين أدينين ثنائي النيوكليوتيد (FAD) والذي يعدّ جزءاً من إنزيم السوكسينيت دي هيدروجينيز (succinate

dehydrogenase) أو قد يكون الحامل جزءاً مكماً للغشاء البيولوجي ومن أمثلة ذلك سيتوكروم ب (cytochrome b) الذي يرتبط ارتباطاً وثيقاً بالغشاء الداخلي للميتوكوندريونات .

وستناول هذا الفصل بالبحث تركيب عدد من الحوامل وكذلك أهميتها العامة، حيث سنتناولها في الأجزاء التالية :

١-٥ أحادية النيوكليوتيدات [ومن أمثلتها الأدينوسين أحادي الفوسفات (AMP) والثايمين أحادي الفوسفات (TMP)] .

٢-٥ ثنائية النيوكليوتيدات [ومن أمثلتها النيكوتين اميد أدينين ثنائي النيوكليوتيد (NAD) والنيكوتين اميد أدينين ثنائي النيوكليوتيد المفسفر (NADP)] .

٣-٥ عديدة النيوكليوتيدات [ومن أمثلتها الحامض النووي الرايبوزي (RNA) والحامض النووي الرايبوزي منقوص الأكسجين (DNA)] .

٤-٥ بعض المواد التي لها علاقة مع أحادية وثنائية النيوكليوتيدات، إلا أنها تحتوي على قاعدة الفلافين المعروفة بإسم ثنائي ميثيل أيزوالوكسازين (dimethyl isoalloxazine) [ومن أمثلتها الفلافين أدينين ثنائي النيوكليوتيد (FAD) والفلافين أحادي النيوكليوتيد (FMN)] .

٥-٥ مواد شبيهة بثنائية النيوكليوتيدات، وتحتوي على قاعدة فوسفوبانتوثين (phosphopantotheine) [ومن أمثلتها مرافق انزيم أ (coenzyme A)] .

وهذه القائمة ليست شاملة فالكثير من الحوامل الهامة مثل السيتوكرومات (cytochromes) ومشتقات الكوينون (quinone derivatives) والثيامين ثنائي الفوسفات (thiamine pyrophosphate) وحامض الليبويك (lipoic acid) سنأخذها بعين الاعتبار في فصول أخرى . وبالرغم من الاستعمالات المتعددة الأنواع لجميع الحوامل الواردة في هذه القائمة، إلا أنها تظهر تشابهاً تركيبياً فيما بينها إلى حد ما . وبشكل خاص فإنها تحتوي جميعاً على قاعدة نيتروجينية (nitrogen base) واحدة

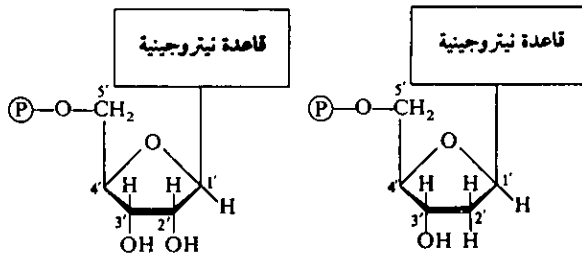
أو أكثر، وهي تحتوي عادة على سكر واحد أو أكثر، وكذلك على مجموعة فوسفات واحدة أو أكثر.

٥ - ١ أحادية النيوكليوتيدات وفوسفاتها.

(Mononucleotides and their pyrophosphates)

هذه المركبات أهمية بيولوجية رئيسية لأن مجموعاتها من الفوسفات حوامل للطاقة، وإلحداها وهو ATP دور بارز في هذا المجال بالرغم من أن عدّة مركبات شبيهة تلعب دوراً أقل أهمية في بيوكيمياء الخلية. وبالإضافة إلى ذلك، يمكن اعتبار أحادية النيوكليوتيدات قطع القرميد البنائية التي تتركب منها ثنائية النيوكليوتيدات (الجزء ٢-٥) وعديدة النيوكليوتيدات (الجزء ٣-٥) بنفس الطريقة التي تعتبر فيها السكاكر أحادية التسكر وحدات تركيبية في بناء السكاكر ثنائية التسكر وعديدة التسكر (الفصل الرابع).

وتتألف أحادية النيوكليوتيدات من ثلاثة أجزاء رئيسية: قاعدة حلقيّة غير متجانسة (heterocyclic base) ترتبط مع ذرة الكربون رقم ١ لجزيء الرايبوز (ribose) (أو الرايبوز منقوص الأكسجين -deoxyribose-) الذي يرتبط بدوره مع مجموعة فوسفات. وبشكل عام تحتوي جميع النيوكليوتيدات التي ستطرق إليها في هذا الكتاب على مجموعة فوسفات ترتبط مع ذرة الكربون رقم ٥ للسكر الخماسي. لذا، فإنه سيتم تمثيلها على النحو التالي:



نيوكليوتيد يحتوي على الرايبوز

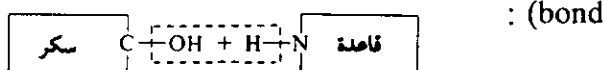
نيوكليوتيد يحتوي على
الرايبوز منقوص الأكسجين

وسيتّم في كل مرة إدخال إسم القاعدة النيتروجينية الحلقية غير المتجانسة (جدول ١-٥) في المستطيل المبين في الشكل . وفي معظم الحالات تكون هذه القاعدة إحدى مشتقات البيورين (purine) أو البيريميدين (pyrimidine) ، وبرغم ذلك هناك قاعدة هامة تعرف بالنيكوتين أميد وهي إحدى مشتقات البيريدين (pyridine) (شكل ٤-٥) وأكثر نيوكليوتيدات البيورين شيوعاً (شكل ١-٥) الأدينوسين أحادي الفوسفات (AMP) والجوانوسين أحادي الفوسفات (GMP) .

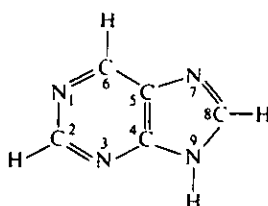
إنّ الأشكال التركيبية لنيوكليوتيدات البيورين وكذلك طريقة ترقيم الذرات في القاعدة الحلقية غير المتجانسة موضّحة في الشكل ١-٥ . وحتى نميّز ذرات الكربون في السكر الخماسي عن ذرات الكربون في القاعدة فإنّه من الملائم أن نشير إليها بالأرقام ١ ، ٢ ، ٣ . . . الخ ، وعليه ، فإنّ الرابطة بين السكر والقاعدة في الـ AMP تتم بين ذرة الكربون رقم ١ وذرة النيتروجين رقم ٩ .

وتستخدم حالياً طريقتان لترقيم الذرات في حلقة البيريميدين . والطريقة التي سنستخدمها تشبه ببساطة تلك المستخدمة لترقيم الحلقة المحتوية على ست ذرات في البيورين . ويوضح الشكل ٢-٥ نيوكليوتيدين شائعين من نيوكليوتيدات البيريميدين وهما اليوريدين أحادي الفوسفات (UMP) والسيتدين أحادي الفوسفات (CMP) . كما يوضح هذا الشكل نيوكليوتيد الثايميدين المحتوي على رايبوز منقوص الأكسجين (dTMP) والموجود في الأحماض النووية (الجزء ٣-٥) . ويوجد السيتدين أحادي الفوسفات على شكل نيوكليوتيد يحتوي على رايبوز (CMP) أو على شكل نيوكليوتيد يحتوي على رايبوز منقوص الأكسجين (dCMP) ، أمّا اليوريدين أحادي الفوسفات (UMP) فنادرًا ما يوجد في الطبيعة على شكل نيوكليوتيد يحتوي على رايبوز منقوص الأكسجين . ولما كان الثايمين (thymine) هو عبارة عن ٥ - ميثيل يوراسيل (5-methyluracil) ، لذا فإنّ اليوراسيل غير المحتوي على مجموعة الميثيل يوجد فقط في نيوكليوتيدات الرايبوز ، في حين أن ميثيل يوراسيل يوجد فقط في نيوكليوتيدات الرايبوز منقوص الأكسجين . وكما سنلاحظ ، ترتبط القاعدة

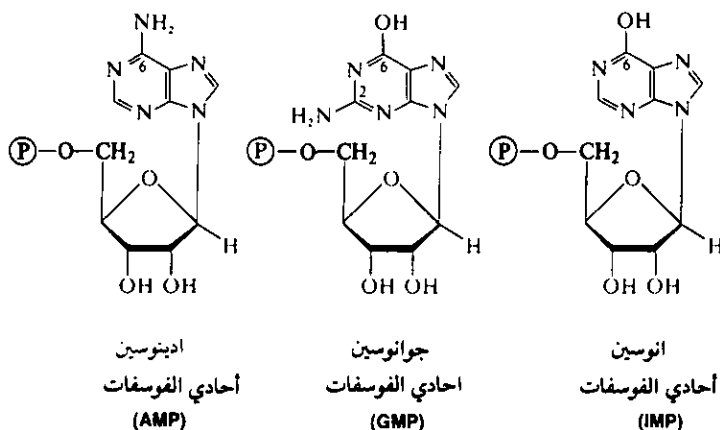
النيتروجينية في نيوكليوتيدات البيورين والبيريميدين مع ذرة الكربون الأنومرية في الرايبوز بواسطة رابطة جلايكوسيدية نيتروجينية من النوع بيتا (β -N-glycosidic)



وسنأخذ في الوقت الحاضر بعين الاعتبار النيوكليوتيدات التي تحتوي على الرايبوز اليميني (D-ribose) ، إذ توجد النيوكليوتيدات التي تحتوي على الرايبوز منقوص الأكسجين عادة في الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأكسجين (DNA) والذي سنتطرق إلى تركيبه في الجزء ٣-٥ .



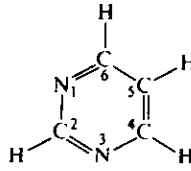
نظام حلقة البيورين



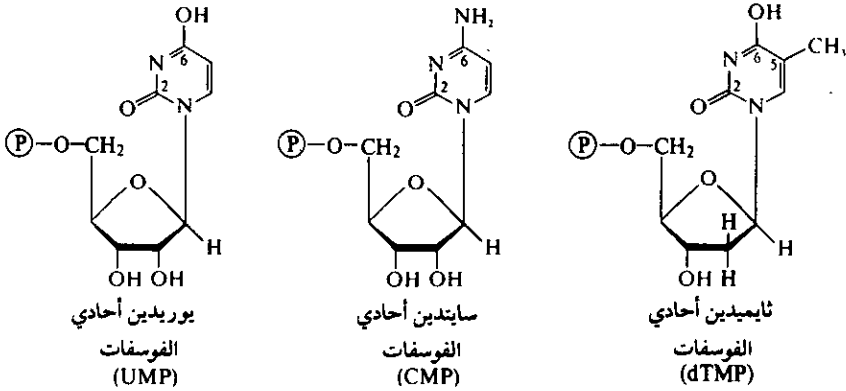
شكل ٥ - ١

احادية النيوكليوتيدات التي تحتوي على حلقة البيورين (يوجد AMP و GMP أيضاً بأشكال dAMP و dGMP المحتوية على الرايبوز منقوص الأكسجين) .

وتشبه النيوكليوسيدات (nucleosides) النيوكليوتيدات (nucleotides) إلا أنها لا تحتوي على مجموعة الفوسفات. فالأدينوسين (adenosine) مثلاً نيوكليوسيد يشبه AMP (شكل ١-٥) إلا أن مجموعة الهيدروكسيل المرتبطة مع ذرة الكربون رقم ٥- للرايبوز لا تكون إسترًا مع الفوسفات. ولهذا السبب لا تشارك النيوكليوسيدات في عملية الأيض الخلوي في حين تشترك النيوكليوتيدات مباشرة في التفاعلات البيوكيميائية. وبين الجدول ١-٥ قائمة بأسماء قواعد البيورين والبيريميدين الأساسية والنيوكليوسيدات والنيوكليوتيدات التي تكونها. وينصح القارئ بأن يتعرف أولاً على أسماء النيوكليوتيدات، وفي مرحلة لاحقة على أسماء القواعد النيتروجينية وصيغها.



حلقة البيريميدين



شكل ٢-٥

أحادية النيوكليوتيدات التي تحتوي على حلقة البيريميدين. يوجد UMP في الشكل المشار إليه فقط والمحتوي على الرايبوز. أما dTMP فيوجد فقط في الشكل المحتوي على الرايبوز منقوص الأكسجين. يمكن لـ CMP أن يوجد أيضاً على شكل dCMP المحتوي على الرايبوز منقوص الأكسجين.

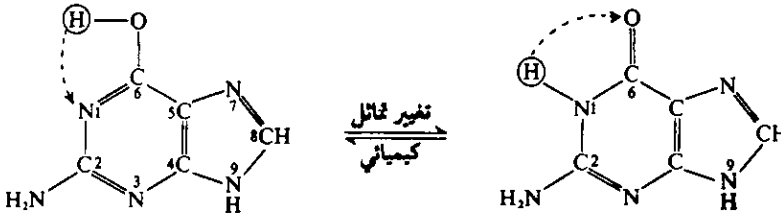
جدول ٥ - ١

النيوكليوسيدات والنيوكليوتيدات المحتوية على قواعد البورين أو البيريميدين المرتبطة مع الرايبوز

القاعدة	الاسم الكيميائي	النيوكليوسيد	الاسم الكيميائي للنيوكليوتيد
١ - البورينات			
ادينين	٦ - أمينو بيورين	ادينوسين	ادينوسين أحادي الفوسفات (AMP)
جوانين	٢ - أمينو - ٦ - أوكسي بيورين	جوانوسين	جوانوسين أحادي الفوسفات (GMP)
هايبوزانثين	٦ - أوكسي بيورين	انوسين	انوسين أحادي الفوسفات (IMP)
٢ - البيريميدينات			
يوراسيل	٢، ٦ - ثنائي أوكسي بيريميدين	يوريدين	يوريدين أحادي الفوسفات (UMP)
سايتوسين	٢ - أوكسي - ٦ - أمينو بيريميدين	سايتدين	سايتدين أحادي الفوسفات (CMP)

ملاحظة : للأنوسين أحادي الفوسفات أهمية فقط في الأيض الوسطي للبيورينات. يوجد اليوريدين أحادي الفوسفات غالباً على شكل نيوكليوتيد يحتوي على الرايبوز، أما النيوكليوتيدات الأخرى فإنها قد تحتوي جميعاً على رايبوز منقوص الأكسجين بدل الرايبوز (أنظر الجزء ٣-٥). وبالإضافة إلى ذلك، تشكّل قاعدة الثايمين (٥ - ميثيل يوراسيل) نيوكليوسيداً يحتوي على الرايبوز منقوص الأكسجين ويعرف بالثايميدين ونيوكليوتيداً يعرف بالثايميدين أحادي الفوسفات (dTMP).

وتعتبر صيغ القواعد النيتروجينية المبينة في الأشكال ١-٥ و ٢-٥ أبسط الصيغ التي يمكن أن تنسب إليها، فهي في الواقع مهجنات لأشكال تراوحية أو رنينية (resonance hybrids) للعديد من الأشكال التركيبية، وعلاوة على ذلك تتعرض ذرات الهيدروجين في مجموعات الهيدروكسيل إلى تغييرات تماثل كيميائي (tautomeric changes)، فمثلاً يمكن تمثيل قاعدة الجوانين بإحدى الصيغتين التاليتين :



إن ذرة الهيدروجين الموجودة على ذرة النيتروجين رقم ٩ هي التي تفقد عندما تتحد القاعدة مع الرايبوز أو الرايبوز منقوص الأكسجين. ومن الجدير بالملاحظة أيضاً بأن ذرات الهيدروجين المرتبطة مع ذرات النيتروجين والأكسجين لقواعد النيوكليوتيد تستطيع أن تكون بسهولة روابط هيدروجينية، وهذه الروابط أهمية في الحفاظ على تركيب DNA.

إن الأدينوسين أحادي الفوسفات نيوكليوتيد هام جداً ليس لأنه أحد مكونات حوامل المعلومات DNA و RNA فحسب، بل لأنه يدخل في تكوين حامل الالكترونات المعروف بالنيكوتين أميد أدينين ثنائي النيوكليوتيد (NAD). وبالإضافة الى ذلك، فإنه يلعب دوراً حيوياً بتشكيله الجزء العضوي لحامل الطاقة المشهور الأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP). فعندما يتوفر مصدر ملائم للطاقة، يتحد الفوسفات غير العضوي (Pi) مع AMP ليكون أولاً الأدينوسين ثنائي الفوسفات (ADP) ثم الأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP). وتشبه الروابط بين الفوسفور والأكسجين -P-O-P- في المركبين الآخرين تلك الروابط الموجودة في ثنائي الفوسفات غير العضوي (inorganic pyrophosphate). وتحتوي هذه الروابط على مقدار كبير من الطاقة تتحرر عند تحطيم هذه الروابط. وتتأين ذرات الهيدروجين المرتبطة بالفوسفات عند الأس الهيدروجيني الخلوي ويوجد جزء من ال AMP وال ADP وال ATP على شكل معقدات مع أيون المغنيسيوم ثنائي التكافؤ (شكل ٥-٣).

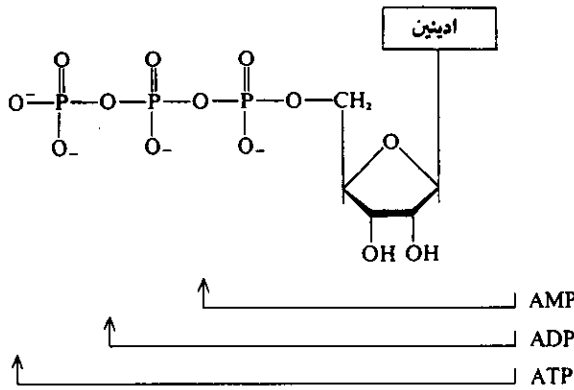
ولقد تطرقنا إلى وظيفة ATP في عملية نقل الطاقة في الفصل الأول وستتناول علاقته في علم الطاقات الحيوية (Bioenergetics) في الفصل السابع. وبإختصار، تتحرر الطاقة عندما تتم إزالة مجموعة الفوسفات الطرفية للـ ATP. وبوجود آلية معينة، لا تتبدد الطاقة المتحررة على شكل حرارة (كما هي الحال في عمليات التحليل المائي)، بل يمكن استخدام هذه الطاقة في عملية انقباض العضلات أو في القيام بتفاعلات تحتاج إلى مصدر من الطاقة.

وتوجد النيوكليوتيدات الأخرى المشار إليها في الأشكال ١-٥ و ٢-٥ بأشكالها ثنائية وثلائية الفوسفات، إلا أنها لا تلعب دوراً هاماً في نقل الطاقة بالمقارنة مع نظائرها المحتوية على الأدينوسين، وبالرغم من هذا، فإن لهذه النيوكليوتيدات استعمالات معينة وبشكل خاص في عملية بناء السكاكر ثنائية وعديدة التسكر (الفصل الثاني عشر) والأحماض النووية (الفصل السادس عشر).

وهناك نيوكليوتيدات من أحادية النيوكليوتيدات ذات أهمية جديرة بالاعتبار إلا أنها لا يتلاءمان والمجموعات التي تطرقنا إليها حتى الآن (هناك أيضاً عدة نيوكليوتيدات ذات أهمية موضعية في جزيئات بعض الأحماض النووية) ويحتوي أحد هذين النيوكليوتيدين على حلقة البيريدين (pyridine) بدلاً من البيورين أو البيريميدين (شكل ٤-٥، أ) ويسمى النيكوتين أميد أحادي النيوكليوتيد (nicotinamide mononucleotide) وله أهمية أساسية فهو يدخل في تركيب حاملي الإلكترونات المعروفين بالـ NAD والـ NADP (الجزء ٢-٥). والنيكوتين أميد أبسط أنواع الفيتامينات الذي ينشأ عن نقصه مرض البلاجرا (pellagra) في الإنسان. ويقوم الإنسان ببناء النيكوتين أميد من الحامض الأميني الأساسي المعروف بالتريبتوفان (tryptophan) فقط، لذا يظهر المرض في مناطق التغذية السيئة حيث

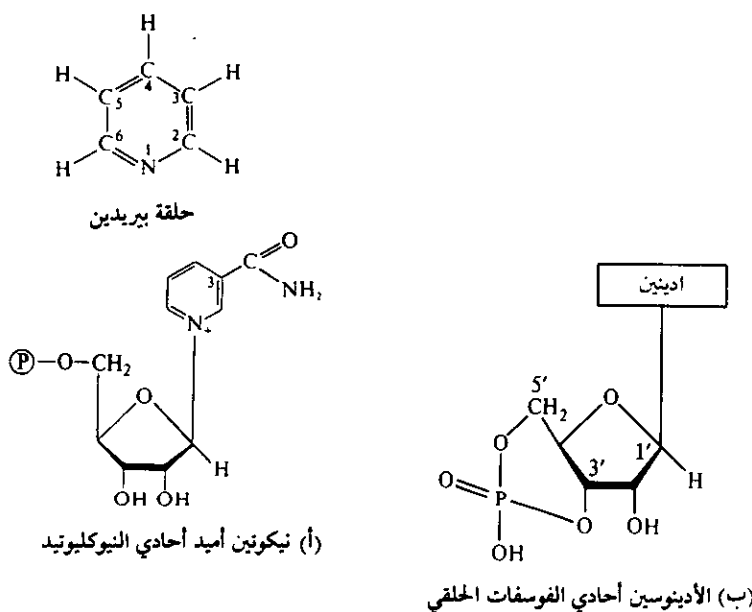
تكون كمية البروتين قليلة، ويمكن منع حدوث هذا المرض بتناول اللحم أو الحليب.

أما النيوكليوتيد الثاني الهام فهو الأدينوسين أحادي الفوسفات الحلقي (cyclic AMP)، وبشكل أصح أدينوسين-٣، ٥- الحلقي المفسفر (adenosine 3',5'-cyclic phosphate) (شكل ٤-٥، ب). إن إنزيم محلّق الأدينيل (adenyl cyclase) الموجود في الجانب الداخلي للغشاء البلازمي في الخلايا يحفز إزالة جزيء من ثنائي الفوسفات وجزيء ماء من ATP بطريقة تؤدي إلى تكوين إستر داخلي بين الفوسفات الموجودة على ذرة الكربون رقم ٥ وبمجموعة الهيدروكسيل الموجودة على ذرة الكربون رقم ٣ للرابوز. ويقوم الإنزيم بعملية التحويل هذه في الخلايا الحيوانية عندما تصل بعض الهرمونات الموجودة في الدم، إلى الخلية. ويلعب الأدينوسين أحادي الفوسفات الحلقي دوراً رئيسياً في تنظيم عملية الأيض الخلوي، وبشكل خاص فإنه يساعد في تنشيط إنزيم الفوسفوريلاز (الفصل الثالث عشر) الذي يعمل على تحويل الجلايكوجين إلى جلوكوز - ١ - فوسفات.



شكل ٥ - ٣

الاشكال التركيبية لـ AMP و ADP و ATP (حالة تأين)

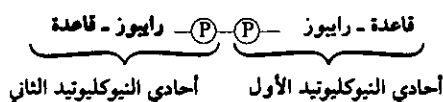


شكل ٥ - ٤

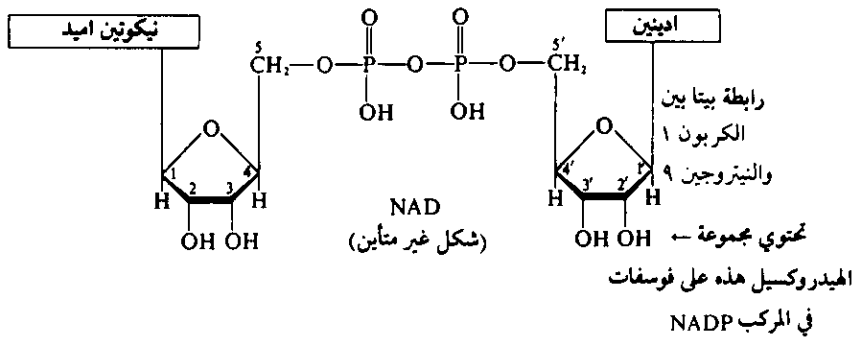
الأشكال التركيبية لـ (أ) النيكوتين أميد أحادي النيوكليوتيد
(ب) الأدينوسين أحادي الفوسفات الحلقي

٥ - ٢ ثنائية النيوكليوتيدات (Dinucleotides)

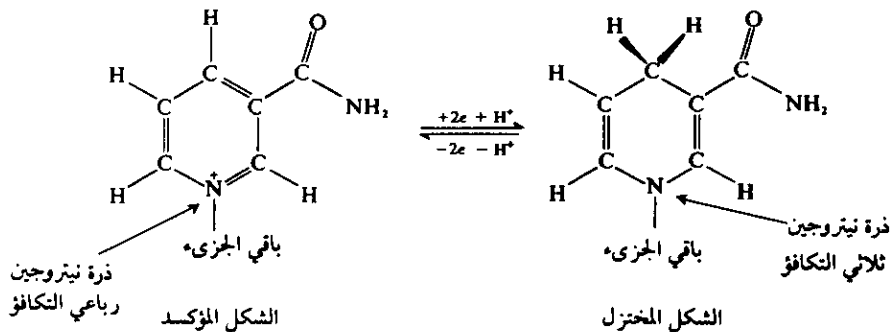
لما كان بالإمكان إرتباط سكرين من السكاكر أحادية التسكّر لتكوين سكر ثنائي التسكر، فإنّ بالإمكان إرتباط جزيئين من أحادي النيوكليوتيد بواسطة مجموعتهما الفوسفاتية لتكوين مركبات ذات أهمية بيولوجية تعرف بشائبة النيوكليوتيدات (dinucleotides) :



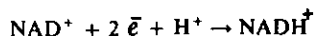
وأكثر ثنائية النيوكليوتيدات شيوعاً ما كان يتألف من ارتباط جزيء من أحادي النيوكليوتيد AMP مع نيوكليوتيد يحتوي على النيكوتين أميد كقاعدة حلقيّة غير متجانسة (شكل ٤-٥)، ويعرف بإسم النيكوتين أميد ادينين ثنائي النيوكليوتيد (NAD) ويمكن تمثيله بالطريقة التالية :



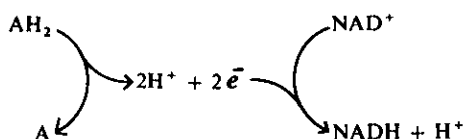
إنّ الـ NAD الذي كان يعرف أولاً بإسم مرافق إنزيم (coenzyme 1) ثم بإسم نيوكليوتيد ثنائي فوسفوبيريدين (diphosphopyridine nucleotide) ذا أهمية عظيمة في بيوكيمياء الخلية لأنه يشارك في العديد من تفاعلات الأكسدة. وبالرغم من أنّ شكل NAD أهمية من حيث ارتباطه الفراغي النوعي (stereospecific) بالإنزيمات، إلا أنّ الجزء الوحيد منه الذي يدخل مباشرة في عمليات الأكسدة هو النيكوتين أميد. ويوجد NAD بحالات مؤكسدة ومختزلة لها الأشكال التركيبية التالية :



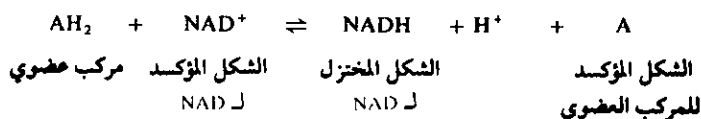
ويكتب الشكل المؤكسد للـ NAD عادة كـ NAD^+ ، وذلك لوجود شحنة موجبة على ذرة النيتروجين رباعية التكافؤ (tetravalent) في قاعدة البيريدين (هناك علاقة مشابهة يظهرها أيون الأمونيوم NH_4^+ والأمونيا NH_3) . ويحتوي NAD في شكله المختزل على الكترونيين وبروتون واحد أكثر من تلك التي يحتويها شكله المؤكسد ويكتب الشكل المختزل عادة كـ $NADH$:



ويحتاج العديد من تفاعلات الأكسدة التي تتم في الخلية إلى NAD ويمكن توضيح الآلية بإختصار بإفتراض مركب عضوي تركيبه AH_2 ، إن أكسدة هذا المركب تتضمن إزالة ذرتي هيدروجين (أي بروتونين والكترونين) وتتمثل بالمعادلة التالية :



ويستقبل NAD^+ الكترونيين مع بروتون واحد لتكوين $NADH$ المختزل (أي $NADH$) ويكتب التفاعل عادة على النحو التالي :



إن دور مرافق الانزيم هذا في الخلية سيصبح أكثر وضوحاً في الفصول اللاحقة من هذا الكتاب . ومن الجدير بالملاحظة أن هناك ثنائي نيوكليوتيد مشابه للـ NAD ، إلا أنه يختلف عنه بوجود مجموعة فوسفات تشكل إستراً مع مجموعة الهيدروكسيل الموجودة على ذرة الكربون رقم ٢ للرابوز . ويعرف ثنائي النيوكليوتيد هذا بإسم

نيكوتين أميد أدينين ثنائي النيوكليوتيد المفسفر (NADP). وهو مثل NAD يعمل كحامل للإلكترونات، ويشارك مع الإنزيمات المسؤولة عن إختزال المواد وأكسدها.

وتتخصص الإنزيمات التي تحتوي على هذه العوامل المرافقة (NAD و NADP) للعمل مع واحد منها فقط. وفي الغالب فإن الإنزيمات المرتبطة مع NAD تشارك في مسارات عملية الهدم، حيث يختزل NAD إلى NADH الذي يمرر بدوره الإلكترونين اللذين اكتسبهما بعملية الإختزال إلى سلسلة السيتوكرومات في الميتوكوندريونات بحيث يزود الطاقة اللازمة لبناء الـ ADP. وفي الوقت نفسه يتأكسد NADH ثانية إلى NAD^+ مما يسمح لمزيد من عمليات أكسدة المركب العضوي AH_2 . وهناك أمثلة عديدة لإنزيمات التي هي هيدروجيناز (dehydrogenases) في عمليات الهدم والتي ترتبط مع NAD كـ بعض إنزيمات مسار عملية التحليل الجليكولي (glycolysis) ومسار حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل (TCA) ومسار أكسدة الأحماض الدهنية.

وبالمقارنة فإننا نلاحظ أن الإنزيمات المحتوية على $NADPH/NADP^+$ كعامل مرافق تحفز تفاعلات في مسارات عمليات البناء. فعلى سبيل المثال تشتق القوة المختزلة اللازمة لبناء جزيئات الأحماض الدهنية ذات السلاسل الطويلة من NADPH، كما يحتاج إختزال ثاني أكسيد الكربون في عملية التركيب الضوئي إلى NADP، وهناك طريقتان أساسيتان لتكوين NADPH من NADP، أحدها هي جزء من التفاعل الضوئي في عملية التركيب الضوئي، أما الأخرى فهي مسار خاص بعملية هدم الجلوكوز ويعرف بإسم حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة (الفصل الرابع عشر).

وبالرغم من وجود عدة استثناءات هامة للتعميم القائل بأن NAD هو العامل المرافق لتفاعلات الهدم وأن NADP العامل المرافق لتفاعلات البناء، فإن

هناك أدواراً مختلفة لكلٍ من هذين العاملين المرافقين . وقد يكون هذا هو السبب في ارتباط بعض الإنزيمات بأحد هذين العاملين المرافقين في حين تخصص إنزيمات أخرى بالعامل المرافق الآخر.

٥ - ٣ تركيب عديد النيوكليوتيدات (Structure of Polynucleotides)

البروتينات النووية (nucleoproteins) هي بروتينات مقترنة (conjugated proteins) (الجزء ٣-١) تتكون من بروتين قاعدي يتحد مع مركب غير بروتيني يعرف بالحمض النووي (nucleic acid) . ويرتبط الحمض بالبروتين ارتباطاً مهلهلاً بواسطة قوى الكترونية التكافؤ بين القاعدة والحمض (electrovalent acid - base forces) . والأحماض النووية جزيئات كبيرة تتألف من اتحاد عشرات أو مئات أو حتى آلاف الجزيئات من أحادية النيوكليوتيد (الجزء ٥-١) ، حيث ترتبط مجموعة الفوسفات في أحد النيوكليوتيدات بجزيء السكر في النيوكليوتيد المجاور .

ويوجد نوعان من الأحماض النووية يمكن تمييزهما عن طريق وحدات السكر وتركيب إحدى قواعد النيوكليوتيدات الموجودة في هذه الأحماض . وبالإضافة إلى هذا ، تختلف مواقع هذين الحامضين النوويين في الخلية حيث يوجد الـ DNA بشكل كبير في النواة ، في حين يوجد معظم الـ RNA خارج النواة بالإضافة إلى إحتواء النواة على الـ RNA . ويجب هنا أن نشير إلى وجود الـ DNA خارج النواة أيضاً ، فهو يوجد في الميتوكوندريونات وفي البلاستيدات الخضراء .

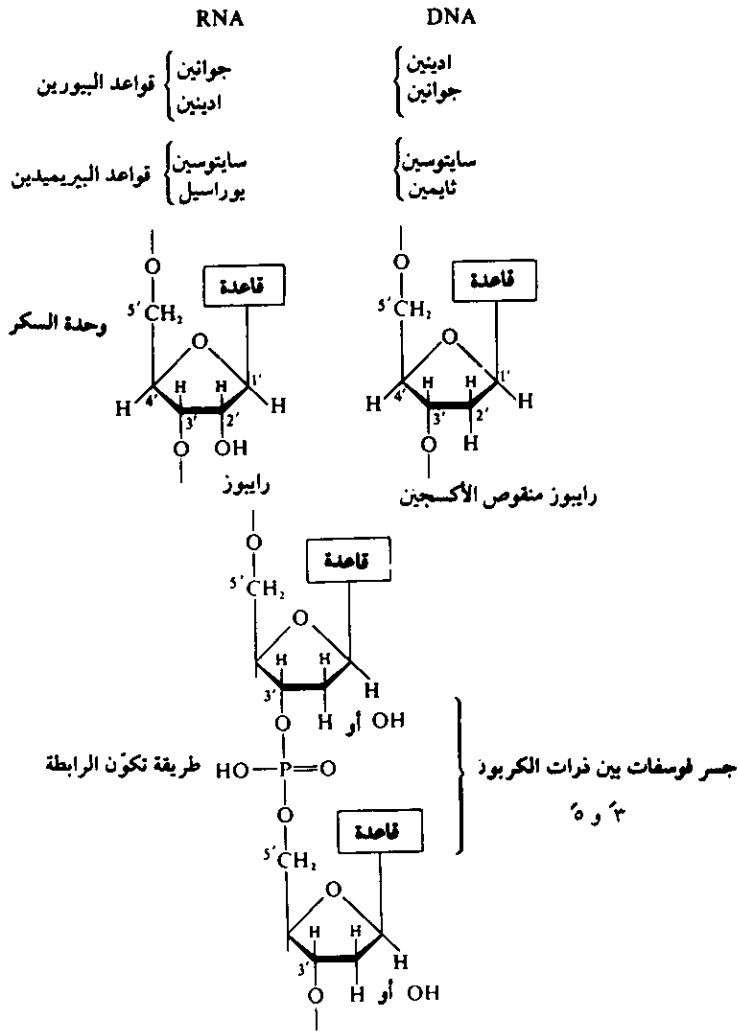
وبالرغم من وجود بعض النيوكليوتيدات غير الاعتيادية أحياناً ، إلا أن عملية

التحليل المائي لكلا الحامضين النوويين يؤدي إلى إنتاج خليط من اربعة أنواع مختلفة من النيوكليوتيدات ، يحتوي اثنان منها على قواعد البيورينات والاثنان الآخران على قواعد البيريميدينيات . ويحتوي كلا الحامضين النوويين على القواعد البيورينية الأدينين والجوانين ، إلا أن القواعد البيريميدينية في الـ RNA هي السيتوسين واليوراسيل وفي الـ DNA هي السيتوسين والثايمين . ويوضح الشكلان ١-٥ و ٢-٥ صيغ هذه القواعد الخمسة ، ويجب أن نلاحظ أن الثايمين هو في الواقع ٥- ميثيل يوراسيل .

أما الفرق التركيبي الثاني بين الـ RNA فيكم في نوع السكر الموجود في جزيئات أحادية النيوكليوتيد والتي يبنى منها هذان الحامضان . ففي حين تحتوي جزيئات أحادية النيوكليوتيد في الـ RNA على الشكل الفورانوزي للرابيوز (furanose form) ، نجد أن تلك الجزيئات في الـ DNA تحتوي على الرابيوز منقوص الأكسجين (الجزء ١-٥) . ولا توجد مجموعة هيدروكسيل على ذرة الكربون رقم ٢ في هذا السكر الأخير بل تحتوي هذه الذرة على ذرتي هيدروجين (الشكل ٥-٥) . وبالإضافة إلى هذه الفروق ، هناك فروق أخرى ذات طبيعة ثانوية ، إذ يتألف RNA من سلسلة واحدة في حين يتكون DNA من سلسلتين ترتبطان مع بعضهما لتكوّنا سلسلة مزدوجة .

وهنا لا بدّ أن نتذكر بأنّ ثنائي النيوكليوتيد NAD يتألف من جزيئين من أحادي النيوكليوتيد يتحدان بواسطة رابطة الفوسفات غير العضوي (pyrophosphate linkage) (الجزء ٢-٥) . ومن الواضح أنّ مثل هذه الطريقة للإتحاد لا يمكن أن تؤدي إلى تكوين جزيء أكبر من ثنائي النيوكليوتيد . أمّا وحدات المونمر لعدد النيوكليوتيد ، فشأنها شأن تلك التي تكوّن عديد التسكر ، يجب أن تتحد

بطريقة تسمح بتكرار نوع الرابطة بشكل غير محدود. وفي عديد النيوكليوتيد، تتحد مجموعة الفوسفات من أحادي النيوكليوتيد الأول مع مجموعة الهيدروكسيل على ذرة الكربون رقم ٣ لجزيء السكر في أحادي النيوكليوتيد الثاني من السلسلة المتعاقبة، وينتج عن ذلك تكوين جسر فوسفاتي (phosphate bridge) بين ذرة الكربون رقم ٥ لإحدى النيوكليوتيدات وذرة الكربون رقم ٣ للنيوكليوتيد المجاور (شكل ٥-٥).



شكل ٥ - ٥

التركيب الأولي لـ RNA و DNA

وأخيراً، لا بدّ من الإشارة إلى أنه بالرغم من أن الأدينين والجوانين والسيتوسين والثايمين هي القواعد الأكثر شيوعاً في الـ DNA ، إلا أنّ نسبة ضئيلة من قواعد أخرى يمكن وجودها في الـ DNA أيضاً، وقد يكون ٥ - ميثيل سايتوسين (5-methylcytosine) أكثرها شيوعاً إذ يمكن أن يوجد بنسبة ٢٠٪ في قواعد نيوكليوتيدات DNA النباتات . ويوجد أحياناً مقدار ضئيل جداً من هذه القاعدة في DNA الحيوانات . ويحتوي فيروس البكتيريوفاج ت - ٢ (T-2 bacteriophage) على ٥ - هيدروكسي ميثيل سايتوسين (5-hydroxymethylcytosine) ، ويهاجم هذا الفيروس البكتيريا أ. كولاي (E. coli) . وتضاف مجموعات الميثيل وهيدروكسي الميثيل بعد إتمام بناء الـ DNA ، إذ تساعد هذه المجموعات في حماية الـ DNA من التحطيم الإنزيمي .

تعمل عديد النيوكليوتيدات كحوامل للمعلومات ، فترتيب القواعد في سلسلة من الـ DNA الكروموسومي يحدّد في النهاية طبيعة البروتينات وكميتها، وكذلك الإنزيمات الموجودة في الخلية وهكذا يسيطر DNA بشكل غير مباشر على تركيب كل مكونات الخلية، ويحدّد بالتالي جميع نشاطاتها منذ لحظة تكوينها حتى ثبوتها . وهو بالإضافة إلى ذلك ، ومن خلال عمليات الانقسام غير المباشر والانقسام الاختزالي ، يحدّد الخصائص الدائمة للنوع دونها أي تغيير (أو مع تغييرات طفيفة) من جيل إلى آخر .

ولا يغادر الـ DNA النواة في الخلايا حقيقية النواة ، بالرغم من أنه يتم بناء معظم البروتينات الخلوية خارج النواة . ويعمل نوعاً واحداً من الـ RNA كحلقة وصل . وهناك آلية تقوم بنسخ الرسالة الموجودة في جزيء DNA وطبعها على جزيء RNA الرسول (messenger RNA) الذي يترك النواة إلى الرايبوسومات

وهناك تترجم الرسالة على شكل سلسلة متعاقبة من الأحماض الأمينية التي تكون البروتين الجديد . ويشارك نوعان آخران من RNA في بناء البروتين، فالرايبوسومات نفسها تحتوي على نوع ثان من RNA ، ولهذا السبب فإنها تصبغ بشدة عند صبغها بصبغات معينة . أما النوع الثالث من RNA فهو ذو وزن جزيئي صغير جداً ووظيفته حمل الأحماض الأمينية إلى منطقة الرايبوسومات وترتيبها بجانب بعضها بشكل يسمح بتكوين روابط ببتيدية فيما بينها . ويعرف هذا النوع من RNA ذات الوزن الجزيئي الصغير بإسم RNA الناقل (transfer RNA) وهو يمثل آلية الترجمة لأن القواعد الوظيفية فيه تتكامل بشكل سلسلي متعاقب مع تلك الموجودة في RNA الرسول، وهكذا تتصل أحماض أمينية معينة مع بعضها بعضاً لبناء البروتين، وسيتم شرح هذه الآلية بالتفصيل في الفصل السادس عشر.

٤-٥ أحادية وثنائية النيوكليوتيدات الكاذبة المحتوية على ثنائي ميثيل أيزوالوكسازين

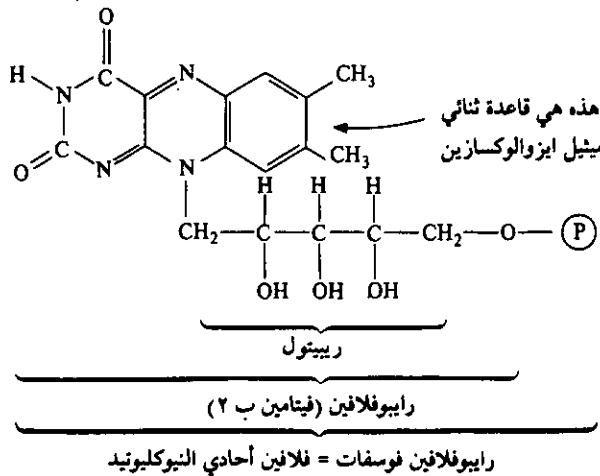
(Pseudo-mononucleotides and dinucleotides containing dimethylisalloxazine)

هناك مجموعة من البروتينات المقترنة توجد في معظم الخلايا الحية تعرف بإسم البروتينات الفلافينية (flavoproteins) وتحتوي على الرايبوفلافين (riboflavin) كجزء ملحق، وهو صبغة صفراء تظهر تفلوراً أخضراً غامقاً. إن الرايبوفلافين الذي أوضح تركيبه ر. كون (R. Kuhn) عام ١٩٣٣ يوجد في الحليب وبيض الدجاج .

وكما سلاحظ يظهر الرايبوفلافين فوسفات التركيب الإجمالي للنيوكليوتيد فهو يحتوي على قاعدة نيتروجينية ومركب هيدروكسي يتألف من خمس ذرات كربون وفوسفات. ولا تنتمي القاعدة فيه إلى البيورينات أو البيريميدينيات، بل هي ثنائي

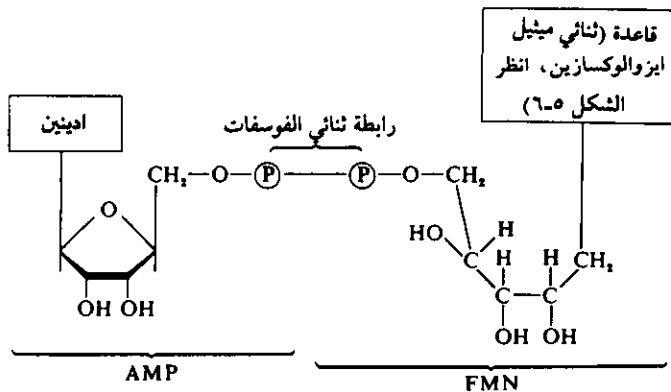
ميثيل أيزوالوكسازين (dimethyl isoalloxazine) ، أما الوحدة المؤلفة من خمس ذرات كربون فهي ليست سكرًا بل كحولاً متعدد الهيدروكسيل يسمّى بالريبيتول (ribitol) (شكل ٤-٢). لذا فإنه من الأفضل تسمية أحادي النيوكليوتيد الكاذب هذا بإسم الريبيتل فلافين (ribitylflavin) .

وتستطيع النباتات بناء قاعدة ثنائي ميثيل أيزوالوكسازين في حين لا تستطيع الحيوانات ذلك. وهذا يعني أن الرايبوفلافين عامل نمو هام في الحيوانات، وذلك



شكل ٥ - ٦

تركيب الفلافين أحادي النيوكليوتيد (FMN)



شكل ٥ - ٧

تركيب الفلافين أدينين ثنائي النيوكليوتيد (FAD)

لعدم وجود ثنائي ميثيل أيزوالوكسازين في أية مادة بيولوجية عامة أخرى. والرايبوفلافين يذوب في الماء، وكان في الأصل يعرف بإسم فيتامين ب. وهو كالنيكوتين أميد (الجزء ٥-٢) يتعرض لعمليات أكسدة واختزال عكسية، ولما كان الرايبوفلافين لا يستهلك في هذه العمليات، لذا فإن كمية قليلة يحتاجها الجسم لتعويض الكميات المطروحة أو الفضلات.

وتقسم البروتينات الفلافينية إلى مجموعتين وذلك حسب طبيعة الجزء الملحق. ففي المجموعة الأولى يكون الرايبوفلافين بشكله المفسفر، أي أن الجزء الملحق هو فلافين أحادي النيوكليوتيد (FMN). وعند إضافة الأحماض المخففة يتحرر FMN من البروتين الذي كان يرتبط معه مما يدل على أن الارتباط ليس عن طريق روابط مشتركة. أما المجموعة الثانية من البروتينات الفلافينية فتحتوي على ثنائي النيوكليوتيد الكاذب كجزء ملحق، ويعرف ثنائي النيوكليوتيد هذا بإسم الفلافين أدينين ثنائي النيوكليوتيد (FAD) وهو يحتوي على FMN والأدينوسين أحادي الفوسفات (شكل ٥-٧).

ومن الانزيمات الهامة التي تحتوي على هذا الجزء الملحق إنزيم سوكسينيت دي هيدروجينيز (succinate dehydrogenase). وفي هذا الإنزيم يرتبط FAD مع البروتين بواسطة روابط مشتركة، غير أن هذه الروابط لا توجد في جميع البروتينات التي تحتوي على FAD. إن بعض البروتينات الفلافينية بما فيها السوكسينيت دي هيدروجينيز تحتوي - أو يكون صلات وثيقة - مع بعض الأيونات المعدنية الثقيلة وخاصة أيونات الحديد والموليبدينم (molybdenum). ويبين الجدول ٥-٢ بعض البروتينات الفلافينية الهامة وطبيعة الجزء الملحق بها وموقع الإنزيم أو مصدره، كما يشير الجدول إلى الفصول القادمة التي سنتطرق فيها إلى وظائف العديد من هذه البروتينات الفلافينية.

وتعمل البروتينات الفلافينية كحوامل للإلكترونات، وسواء أكان الجزء الملحق جزئي FMN أو جزئي FAD فإن جزء الأيزوالوكسازين من جزئي FMN أو FAD هو الذي يتعرض لعمليات أكسدة وإختزال عكسية. وكما هي الحال في NAD (الجزء ٢-٥) توجد هذه القاعدة بأشكال مختزلة ومؤكسدة، حيث يحتوي

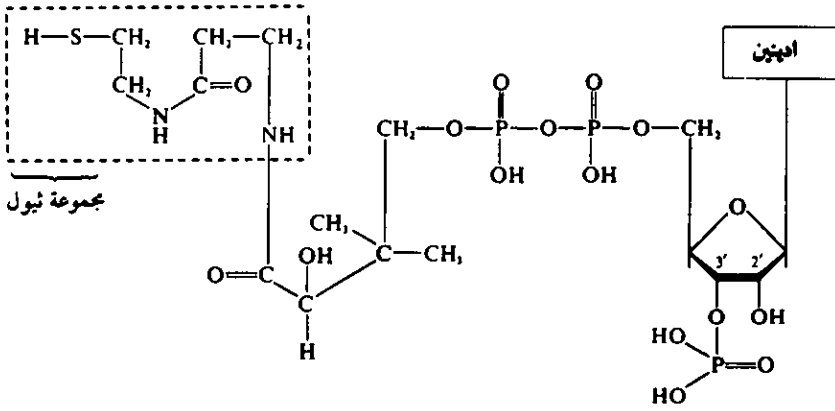
جدول ٢ - ٥ بعض البروتينات الفلافينية الهامة

الانزيم	الجزء الملحق	المصدر	الفصل
NADH دي هيدروجينيز*	FMN	الميتوكوندريونات	التاسع
سوكسينيت دي هيدروجينيز*	FAD	الميتوكوندريونات	التاسع
الانزيم المختزل لـ NADPH - سيتوكروم ب ٥٥٠	FAD	الميكروسومات	الرابع عشر
الانزيم المختزل لـ NADPH - فيرودوكسين	FAD	البلاستيدات الخضراء	الرابع عشر
ليوبل دي هيدروجينيز	FAD		الحادي عشر
أسيل الدهن المشع مرافق انزيم أ	FAD	الميتوكوندريونات	العاشر
دي هيدروجينيز			
الانزيم المؤكسد للحامض الأميني البساري	FAD	سم الحية	
الانزيم المؤكسد للجلوكوز	FAD	اسبيرجيلس نيجر	
اللاكتيت البساري دي هيدروجينيز	FMN	الخميرة	الحادي عشر

• يحتوي هذه الإنزيمات على الحديد أيضاً

- 199 -

الدهنية وبشكل غير مباشر في بنائها (الاجزاء ١٠-٢ إلى ١٠-٤). وهو يدخل في مرحلة حيوية من مراحل تحطيم الكربوهيدرات إذ يمكن ناتج الاكسدة الهوائية للكربوهيدرات ، من دخول حلقة الأحماض الكربوكسيلية (الجزء ١١-٨). ويشارك أيضاً في إحدى تفاعلات حلقة الأحماض الكربوكسيلية (الجزء ٩-٦)، ويوضح الشكل ٩-٥ تركيب مرافق انزيم أ. ويعتبر مرافق انزيم أثنائي نيوكليوتيد كاذب، ولو أن هذا الأمر مشكوك فيه بالمقارنة مع FAD. ويمثل AMP نصف الجزئيء فيها عدا أن مجموعة فوسفات إضافية ترتبط مع ذرة الكربون رقم ٣ للرايبوز، أما النصف الآخر فيتكون من قاعدة نيتروجينية ووحدة مركزية تتألف من ست ذرات من الكربون لا يمكن تمييز مشتق الرايبوز فيها.



فوسفو يانتوثيين - أحادي نيوكليوتيد كاذب

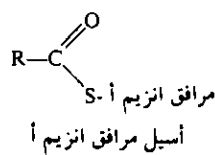
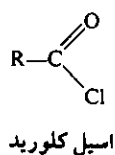
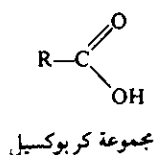
أدينوسين أحادي الفوسفات - ٣ - فوسفات

شكل ٩ - ٥

تركيب مرافق انزيم أ

ويمكن تقسيم الفوسفوبانتوثيين إلى ثلاثة أجزاء هي الفوسفات، والثيوإثيل أمين $[\text{thioethylamine (HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)]$ ، وجزء مركزي يعرف بحامض البانتوثينيك. ولا تستطيع الحيوانات بناء حامض البانتوثينيك. لذا، فإنه لا بدّ من التزود به بواسطة الغذاء، ويحتاجه الجسم بكميات قليلة، وهو لذلك يعدّ مثلاً آخر على الفيتامينات. وإذا ما زودت الحيوانات بحامض البانتوثينيك فإنها تستطيع بناء باقي أجزاء مرافق انزيم أ. ولقد أمكن تمييز وجود الأسيتيت النشط (active acetate) قبل فترة طويلة من معرفة تركيبه لأنّ حامض الخليك (الأسيتيك) الحر لا يشارك بسهولة في تفاعلات إضافة الأسيتيل (acetylation reactions)، والأسيتيت النشط في الواقع هو الأسيتيل مرافق انزيم أ (acetyl coenzyme A). ومن المعروف الآن أنّ عدة مجموعات أسيل وليس مجموعة الأسيتيل فقط تحمل بشكلها النشط بواسطة مرافق انزيم أ.

وهكذا يتحد مرافق انزيم أ مع الأحماض الكربوكسيلية (ذات الطاقة المنخفضة) ليكون مشتقات الأسيل (ذات الطاقة العالية) والتي تشبه في أوجه عدة أسيل الكلوريدات:



ويحتاج تكوين المشتقات الأسيلية لمرافق انزيم أ في الخلية إلى مصدر من الطاقة. وبالمقابل، فإن محتوى الطاقة العالية لمشتقات مرافق انزيم أ يجعلها كأسيل الكلوريدات أكثر نشاطاً، وفي ظروف معينة، من الأحماض الكربوكسيلية غير المتحدة. إلا أنها وبخلاف أسيل الكلوريدات لا تتحلل مائياً بسهولة تحت الظروف

الخلوية ولكنها تتغير فقط تحت تأثير الإنزيمات . وهذا يسمح لمجموعات الأسيل لأن تتأكسد بطرق مختلفة أو لأن تنتقل من جزيء عضوي إلى آخر . وسيتم التطرق هذه التفاعلات الهامة في الأجزاء ٩-٦ و ١٠-٣ و ١١-٨ .

الفصل السادس

الانزيمات

Enzymes

٦ - ١ الانزيمات كمعامل مساعدة (Enzymes as catalysts)

الانزيمات عوامل مساعدة تنتجها الخلايا غير أن لها القدرة على العمل خارج جسم الكائن الحي اذا كانت الظروف ملائمة. وفي أبسط حالاته، يحدث التفاعل اذا اضيف محلول من الانزيم الى مادته المتفاعلة (substrate) واحتفظ به على درجة حرارة ملائمة ورقم هيدروجيني ملائم. ومع ذلك، ففي بعض الاحيان وكما هي الحال في التفاعلات المحفوزة، فان وجود العوامل المرافقة (cofactors) قد يكون ضروريا احيانا. ولقد اكتشف منذ وقت مبكر في تاريخ الكيمياء الحيوية ان تنقية الانزيم كانت كثيرا ما تقترن بنقصان في النشاط الانزيمي وذلك بسبب فقدان العوامل المرافقة. وللانزيمات اهمية حيوية في الخلايا الحية لانها تزيد من سرعة تفاعل عدد كبير جدا من التفاعلات البيوكيميائية الضرورية. ان على الخلية ان تنجز التفاعلات الكيميائية ضمن مدى ضيق نسبيا من الظروف الفيزيائية - فدرجات الحرارة العالية والارقام الهيدروجينية المتطرفة تتعارض مع وجود الخلية الحية. وهكذا تمكن الانزيمات التفاعلات من الحدوث تحت ظروف فسيولوجية قد تكون في حالات أخرى بطيئة لدرجة غير مقبولة.

وجميع الانزيمات التي تم عزلها حتى الآن بروتينات او عديدات ببتيد ، وهي لذلك ذات وزن جزيئي كبير كما انها ليست قابلة للحلول او الذيلزة . وكما هي الحال بالنسبة للبروتينات الاخرى ، تتخرب الانزيمات بواسطة محاليل مختلفة ، وعند تخريبها فانها تفقد نشاطها . وكثيرا ما تتأثر الانزيمات بشكل غير ملائم بالحرارة بالرغم من ان قليلا منها يستطيع ان يتحمل الحرارة الرطبة القريبة من درجة الغليان . والتغير بفعل الحرارة هو أحد الخصائص الهامة للانزيمات اذ انه يميزها عن العديد من العوامل المساعدة غير العضوية . والفرق الآخر هو التخصص الذي تظهره الانزيمات نحو موادها المتفاعلة التي تعمل عليها ، بخلاف العوامل المساعدة غير العضوية التي كثيرا ما تحفز تفاعلات عدة مختلفة نوعا ما . فعلى سبيل المثال يحفز البلاتين (platinum) عدة تفاعلات اكسدة بما فيها عملية الاتصال كأكسدة الامونيا بواسطة العوامل المساعدة واحراق الهيدروجين في الاكسجين . وكثيرا ما تسمى الانزيمات من المواد المتفاعلة التي تعمل عليها حيث تضاف اللاحقة ايز (ase) الى نهاية جذر اسم المادة المتفاعلة (على سبيل المثال : ليباز « lipase ») . ويتضمن الاسم احيانا نوع التفاعل الذي يحفزه الانزيم (على سبيل المثال سوكسينيت دي هيدروجيناز « succinate dehydrogenase » والانزيم المؤكسد للسيتوكروم « cytochrome oxidase ») .

وكثيرا ما يمكن تحضير الانزيمات بدرجة كبيرة من النقاوة ، وفي الواقع تم انتاج حوالي ٢٥٠ انزيم بالشكل البلوري النقي منذ ان حضر ج . سمنر (J. Sumner) انزيم اليوريز (urease) بشكله البلوري عام ١٩٢٦ . وبالنسبة لهذه الانزيمات ، يمكن التعبير عن نشاطها الانزيمي عن طريق وزن البروتين الذي يحول ١ ميكرومول ($1 \mu\text{mol}$) من المادة المتفاعلة الطبيعية في الدقيقة تحت اكثر الظروف ملائمة . وهذا ما يعرف بوحدة نشاط الانزيم (unit of enzyme activity) . وهكذا يمكن تعريف النشاط النوعي (specific activity) لمستحضر انزيمي (نقي او غير نقي)

بانه عدد الوحدات اللازمة لتحويل مادة متفاعلة معينة في ملليغرام من مجموع البروتينات الموجودة. وبوضوح يزداد النشاط النوعي في كل مرحلة من مراحل تنقية الانزيم نتيجة ازالة بروتين غريب. واذا ما افترضنا اضافة العوامل المرافقة الضرورية الى نظام المراقبة (monitoring) فان النشاط سيزداد الى حدة الاقصى عندما يتكون جميع البروتين الموجود في المستحضر من بروتين الانزيم. ان رقم الانقلاب (turnover number) او النشاط الجزيئي (molecular activity) للانزيم هو عدد جزيئات المادة المتفاعلة المتغيرة لكل جزيء انزيم في كل دقيقة عند توافر المزيد من المادة المتفاعلة والعوامل المرافقة الضرورية. فعلى سبيل المثال، يحوّل جزيء من انزيم كربونيك انهايدريز (carbonic anhydrase) 36×10^6 جزيئا من ثاني اكسيد الكربون الى حامض الكربونيك (carbonic acid) في الدقيقة. وبشكل مشابه فان النشاط الجزيئي لانزيم الكتالاز (catalase) (الذي يحفز تحويل فوق اكسيد الهيدروجين الى الماء والاكسجين) هو 56×10^6 ، وذلك لانزيم السوكسينيت دي هيدروجيناز هو 11×10^6 .

ان معظم الانزيمات بروتينات بسيطة، غير ان انزيمات اخرى تكون مقترنة اذ تحتوي على مجموعة غير بروتينية ترتبط الى حد ما مع البروتين المعروف بالابوانزيم (apoenzyme)، ويسمى المعقد الاجمالي باسم الهولوانزيم (holoenzyme). وعندما يرتبط الجزء غير البروتيني من المعقد ارتباطا وثيقا فانه يمكن ان يعدّ جزءاً لا يتجزأ من التركيب ويسمى عندها بالمجموعة الملحقة (prosthetic group)، اما اذا كان ارتباط هذا الجزء ارتباطا مهلهلا فانه يمكن ان يعدّ بشكل ادق كوحدة مستقلة تدعى بمرافق الانزيم (coenzyme). ومن الناحية العملية، توجد امثلة وسطية بين الحالتين اذ من الصعب وجود خط فاصل بينها. ولمعظم مرافقات الانزيمات وزن جزيئي منخفض نسبيا كما انه يمكن ازلتها من الابوانزيم بواسطة عملية الديلزة، اما المجموعات الملحقة الحقيقية فانها تبقى مرتبطة بالابوانزيم.

وعلاوة على ذلك، يحتاج العديد من الانزيمات الى وجود الايونات غير العضوية السالبة او الموجبة الشحنة، فانزيم الاميليز (amylase) الموجود في اللعاب ينشط بواسطة ايونات الكلور، في حين يتطلب انزيم الكاينيز (kinase) عادة وجود ايونات المغنيسيوم، وانزيم الكحول دي هيدروجينيز (alcohol dehydrogenase) ايونات الزنك. ويحتوي الجزء (٦-١٠) على امثلة اخرى.

٦ - ٢ استخلاص الانزيمات وتركيزها وتنقيتها

(Extraction, Concentration and Purification of enzymes)

يرتبط بعض الانزيمات ارتباطا وثيقا باغشية الميتوكوندريونات والبلاستيدات الخضراء والشبكة الاندوبلازمية، وعليه، فانه كثيرا ما يكون من الصعب فصلها. بيد ان معظم الانزيمات تكون محاليل غروية في الماء يمكن الى حد ما فصلها وتركيزها بسهولة، وينفس الطرق المستخدمة للبروتينات الاخرى. وفي البداية، كثيرا ما كانت عملية فصل البروتينات عملية طويلة وشاقة تعتمد على تمايز (اختلاف) الذوبان في محاليل مختلفة للانزيم موضوع الدراسة وللبروتينات الاخرى الحاملة والموجودة كملوثات. وفي العقدتين او الثلاثة عقود الاخيرة سهلت تقنيات الكروماتوجرافيا والهجرة الكهربائية تنقية الانزيمات الى حد كبير، اذ تم تحضير ما يقارب ١٥٠٠ انزيم بشكل نقي اوشبه نقي.

وكثيرا ما تبدأ الخطوة الاولى لاستخدام انزيم له قابلية للذوبان بهرس النسيج الذي يحتويه ثم التمهيز لازالة المواد غير الذائبة. وفي بعض الحالات فان المعاملة القصيرة بالحرارة (heat treatment) (٥٠°م) للمحلول الغروي الناتج تخثر البروتينات غير المرغوب فيها والقابلة للتغير بالحرارة مما يؤدي الى المزيد من تركيز الانزيم. وهناك عملية تاريخية هامة ما زالت ذات قيمة بالغة وهي معاملة الشوائب

او الانزيم بالملح ، وذلك باضافة ملح يحتوي على ايون ثنائي سالب الشحنة (على سبيل المثال كبريتات الامونيوم « ammonium sulphate ») او ايون ثنائي موجب الشحنة (على سبيل المثال كلوريد المغنيسيوم « magnesium chloride »). وينتج عن هذه العملية الترسيب لان ايونات الالكتروليت (electrolyte) تتحد مع الماء مما يقلل من كمية المحلول المتوافرة لذوبان الغرويات الموجودة. ان تغيير الرقم الهيدروجيني لخليط من البروتينات يؤدي الى ترسيب تمايزي (differential precipitation) ايضا ذلك لان ذائبة كل بروتين يتكون فيه الخليط تكون اقل ما يمكن عند نقطة التعادل الكهربائي (الجزء ٣-٢). وهناك طريقة ثالثة عامة كثيرا ما تستخدم للحصول على تنقية مبدئية وذلك بالاستفادة من اختلاف قابلية ذوبان البروتينات المختلفة في محاليل مائية اضيف اليها مقادير متفاوتة من محاليل عضوية ذائبة بالماء كالكحول الايثيلي او الاسيتون.

وبعد التنقية المبدئية، فان انواعا متعددة من انظمة الكروماتوجرافيا والهجرة الكهربائية كثيرا ما تبرهن انها ذات قيمة. ولقد ضربنا مثالا على فصل البروتينات بواسطة الهجرة الكهربائية في الجزء (٣-١)، ولما كانت الانزيمات هي بروتينات فانه يمكن تطبيق هذه التقنية بشكل متساو من اجل تنقية الانزيمات. ان طريقة كروماتوجرافيا التبادل الايوني التي تم وصفها في الجزء (٣-٤) والمستخدم لفصل الاحماض الامينية يمكن تطويعها ايضا لفصل البروتينات. فعلى سبيل المثال يمكن فصل البروتينات الحامضية كروماتوجرافياً على مواد تبادل ايوني قاعدية مثل ثنائي ايثيل امينو ايثيل سيليلوز (DEAE ; diethylaminoethyl cellulose) يمكن فصل ا يمكن فصل البروتينات القاعدية على اعمدة تحتوي على وسط ثابت (stationary phase) سالبة الشحنة مثل كربوكسي ميثيل السيليلوز (carboxymethyl cellulose).

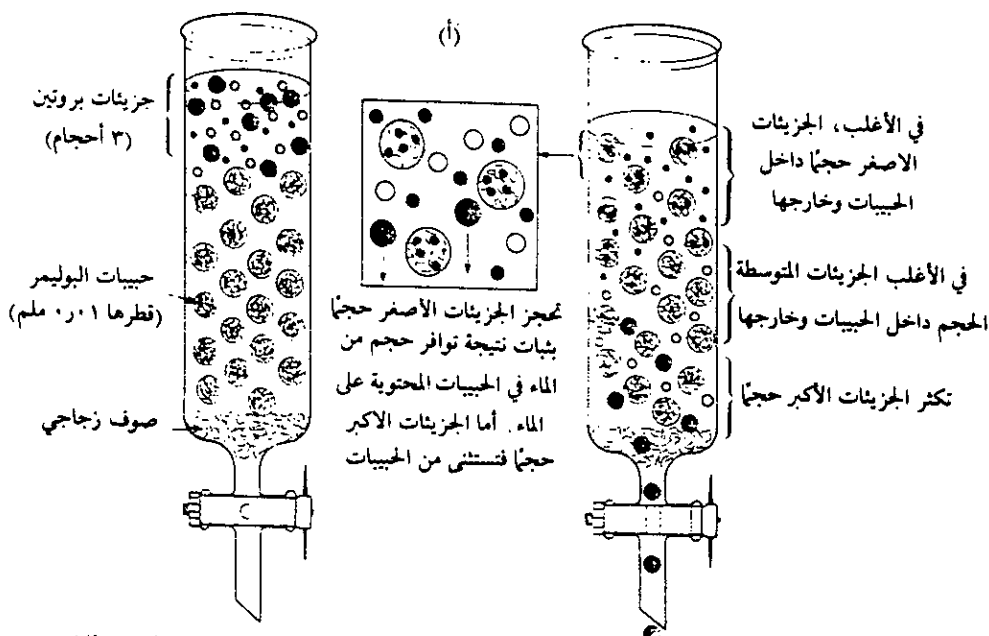
وثمة تقنية اخرى تدعى بالترشيح الغروي (gel filtration) ، يمكن استخدامها ليس لفصل البروتينات المختلفة في اوزانها الجزيئية فحسب، بل وبعد معايرة العمود (باستخدام مواد ذات اوزان جزيئية معروفة) يمكن ان تزودنا بقيمة تقديرية للوزن الجزيئي الظاهري لانزيم لا يعرف تركيبه الجزيئي . ومن المواد الشائعة لتعبئة الاعمدة في الترشيح الغروي غرويات الدكستران (dextran gels) المتشابكة (على سبيل المثال سيفادكس sephadex) وغرويات عديد الاكريل اميد (polyacrylamide) . وتتصرف الحبيبات الدقيقة او الكريات المكونة للمادة المعبئة في العمود وكأنها اغشية ديلزة اذ تعبر جزيئات الماء والجزيئات الصغيرة من خلال الحبيبات في حين لا تستطيع الجزيئات الكبيرة ذلك . وعلاوة على ذلك فان «صغير» و«كبير» هي تسميات نسبية اذ انه يمكن صنع الحبيبات بمساميات مختلفة او خصائص غربالية جزيئية (molecular sieve) . والنتيجة هي انه لما كانت جزيئات الماء خارج الحبيبات وداخلها متوافرة بشكل مؤثر للجزيئات الاصغر حجما فقط فان جزيئات الماء خارج الحبيبات متوافرة للجزيئات الاكبر حجما . وبالتالي تتحرك الجزيئات الاكبر حجما باتجاه اسفل العمود بسرعة اكبر من الجزيئات الاصغر وتظهر للعيان اولاً من قاعدة العمود (شكل ٦-١) . وعند وجود عدة بروتينات كما هي الحال في عمليات تنقية الانزيمات فان الجزيئات الاصغر حجماً وذات الوزن الجزيئي الاصغر تظهر اولاً في السلسلة كلما اخذ حجم المواد المستخلصة في الازدياد . وباستخدام فاصل للكسرات (fraction separator) وتقنية مخبرية ملائمة للانزيم موضوع الدرس فان تنقية لا يستهان بها كثيراً ما تكون محتملة .

٦ - ٣ تصنيف الانزيمات (Classification of enzymes)

تطوّرت تسمية الانزيمات عبر السنين بطريقة عشوائية نوعاً ما . غير انها تتطابق عادة والمبدأ المذكور في الجزء (٦-١) ، اي ان المادة المتفاعلة في التفاعل تزود بطريقة

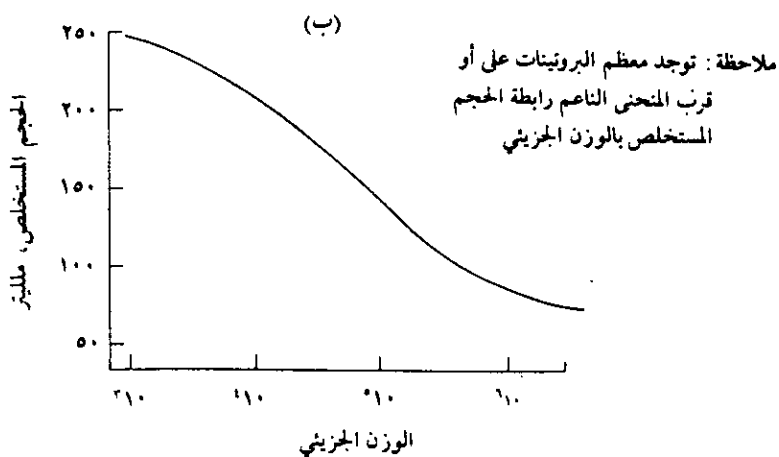
مباشرة او غير مباشرة جذر اسم الانزيم . وكثيرا ما يمكن تجميع الانزيمات في عائلات تتحد بالعامل الشائع لنوع المادة المتفاعلة التي تهاجمها . فهناك على سبيل المثال عدة انزيمات بروتينيز (proteinases) (كالبسين مثلا) وعدة انزيمات استريز (esterases) وعدة انزيمات كربوهيدريز (carbohydrases) (كالكسكريز sucrase والمالتيز maltase مثلا) . وبشكل مشابه الى حد ما فان جميع انزيمات الادي هيدروجينيز (dehydrogenases) تزيل الالكترونات والبروتونات (ويبدو ان ذلك كثيرا ما يكون على شكل ذرات هيدروجين) من مادة قابلة للتأكسد وتنقلها الى NAD او حامل آخر معين ، أما انزيمات الفوسفاتيز (phosphatases) فانها تزيل مجموعات الفوسفات من استرات الفوسفات ، في حين نجد ان انزيمات اخرى مثل الانزيمات الناقلة لمجموعة الامين (aminotransferases) وتلك الناقلة لمجموعة الاسيل (acyl transferases) تشكل عائلات تسمى وفقا لطبيعة المجموعات التي تنقلها .

وكلما كثر عدد الانزيمات المفصولة وازداد فهمنا لآلية عمل الانزيمات اصبح من الواضح ان العديد من الاسماء المعطاة للانزيمات التي تم اكتشافها منذ زمن مبكر كانت غير وافية بالغرض من عدة وجوه . وبالرغم من هذا فان الاسماء الراسخة بشكل جيد لا تزول بسهولة وبخاصة عندما تكون هذه الاسماء قصيرة نسبيا . فانزيمات الاميليز (amylase) والذي كربوكسيليز (decarboxylase) والهكسوكاينيز (hexokinase) وحتى انزيم سوكسينيت دي هيدروجينيز (succinate dehydrogenase) انزيمات يمكن تذكرها ببساطة معقولة . وعلى اية حال ، فان الاسماء القصيرة مضللة احيانا ، وخاصة عندما تشارك ، بالاضافة الى الانزيم والمادة المتفاعلة ، مادة ثالثة بشكل اجباري وبنشاط في التفاعل . ولهذا السبب فان لجنة الانزيمات التابعة للاتحاد الدولي للكيمياء الحيوية (Enzyme Commission of the International Union of Biochemistry) ابتكرت عام ١٩٦٤ مخططا للتصنيف نتج عنه تنظيم هام بالمقارنة مع الوضع الفوضوي الذي كان قائما آنئذ .



بعد اقتران الحبيبات العاشقة للماء مع المحلول الصاد. ولكن قبل أن يبدأ خليط الأنزيم والبروتينات بالانتقال باتجاه أسفل العمود

أثناء عملية الترشيح الغروي، لاحظ أنه في هذا الغربال تنزل الجزيرات الأكبر حجمًا بسرعة كبيرة



شكل ٦-١

(أ) طريقة الترشيح الغروي لفصل البروتينات وتنقية الأنزيمات.

(ب) العلاقة بين الحجم المستخلص والوزن الجزيئي.

وقد حددت لجنة الانزيمات رقما فريدا يتألف من أربعة اجزاء واسم تصنيفي لكل انزيم . وبإدء ذي بدء، تنتمي جميع الانزيمات الى واحدة او اخرى من المجموعات الست الرئيسية، لذا يبدأ الرقم ذو الاجزاء الاربع باحد الارقام ١-٦ . ويوضح الجدول (١-٦) الخصائص الرئيسية للانزيمات في هذه المجموعات الست .

جدول ٦ - ١

تصنيف الانزيمات في مجموعات ست رئيسية

١ - انزيمات الاكسدة والاختزال (Oxidoreductases)	تصنيف هذه الانزيمات أو تزيل الالكترونات أو الاكسجين أو الهيدروجين، على سبيل المثال، انزيمات الاكسدة (oxidases) وانزيمات الذي هيدروجينيز (dehydrogenases)
٢ - الانزيمات الناقلة (Transferases)	تنقل هذه الانزيمات مجموعة من جزيء عضوي الى آخر، على سبيل المثال: انزيمات نقل مجموعة الميثيل (methyl group transferases)، وانزيمات نقل مجموعة الاسيل (acyl group transferases)، وانزيمات نقل مجموعة الفوسفات (phosphotransferases)، وانزيمات نقل مجموعة الامين (aminotransferases) .
٣ - انزيمات التحليل المائي (Hydrolases)	تقسم هذه الانزيمات الجزيء الى قسمين بتأثير الماء، على سبيل المثال: الانزيمات العاملة على روابط الاستر وعلى روابط عديدة السكر وعلى الروابط الببتيدية .
٤ - انزيمات اللايز (Lyases)	تزيل هذه الانزيمات المجموعات بدون وجود الماء، تاركة رابطة مزدوجة او على العكس من ذلك تصنيف مجموعات الى الروابط

المزدوجة، على سبيل المثال: انزيم دي كربوكسيليز (decarboxylase) والانزيم الباني للسيتريت (citrate synthase) وانزيم الاللدوليز (aldolase) .

٥ - انزيمات الايزومريز (Isomerases)
تعيد هذه الانزيمات توزيع الذرات او مجموعات الذرات في جزيء ما، على سبيل المثال : انزيمات الاييميريز (epimerases) وانزيمات الميوثير (mutases) .

٦ - انزيمات اللايغيز (Ligases)
تربط هذه الانزيمات جزيئين ودائما بوجود مركب ذي طاقة عالية (في الغالب ATP)، على سبيل المثال : الانزيمات التي تربط الاحماض الامينية مع الاحماض النووية الرايبوزية المتخصصة بها، وكذلك الانزيم الذي يؤدي الى بناء اسيل مرافق إنزيم أ نتيجة اتحاد الحامض الحر مع مرافق انزيم أ.

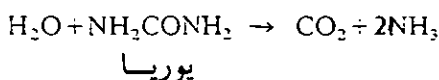
بعد ذلك تتفرع كل مجموعة من المجموعات الست الى مجموعات فرعية حسب طبيعة الرابطة التي يهاجمها الانزيم او المجموعة التي يتم نقلها. وهذه المجموعات الفرعية تتفرع ايضا حتى يتميز الانزيم المفرد بالرقم الرابع .

ولتوضيح هذا النظام نعود الى انزيم في المجموعة الثالثة من الجدول (٦-١) . إن انزيم الاسيتيل كولين استريز (acetylcholinesterase) انزيم يقسم الاسيتيل كولين الى قاعدة الكولين وحامض الخليك، وهو لذلك انزيم تحليل مائي (المجموعة الثالثة) غير ان انزيمات التحليل المائي نفسها تنتمي الى انواع مختلفة فبعضها يحلل مائيا روابط الاستر وبعضها يحلل مائيا الروابط الجلاليكوسيدية (الفصل الرابع)، وبعضها الآخر يحلل مائيا الروابط الببتيدية (الفصل الثالث) وهكذا . ويوجد انزيم

الاسيتيل كولين استريز في المجموعة الفرعية (١٠٣) التي تضم الانزيمات التي تعمل على روابط الاستر. وروابط الاستر نفسها ذات انواع مختلفة: استرات احماض الكربوكسيل واسترات الفوسفات . . . الخ. يقسم انزيم الاسيتيل كولين استريز رابطة استر الكربوكسيل في الاسيتيل كولين $[CH_3COOCH_2CH_2N^+(CH_3)_3]$ ولذلك ينتمي الى المجموعة الفرعية ١.١.٣. ويخصص لكل انزيم له القدرة على تقسيم استرات احماض الكربوكسيل رقم مختلف (الرقم الرابع في نظام الترقيم الرباعي الطبقات) بحيث يكون لكل انزيم تحديد فريد. ان التمييز الكامل لانزيم الاسيتيل كولين استريز هو ٧.١.١.٣، واسمه التصنيفي هو اسيتيل كولين استيل هيدروليز (acetylcholine acetylhydrolase). ويزودنا الجدول (٦-٢) بامثلة قليلة لانزيمات مصنفة تبعا لنظام ترقيم لجنة الانزيمات بالاضافة الى الاسم الشائع للانزيم والتفاعل الذي يحفزه والعوامل المرافقة اللازمة لبدء التفاعل.

٦-٤ تخصص الانزيمات (The specificity of enzymes)

يمكن تقسيم الانزيمات الى مجموعات فرعية وذلك وفقا لدرجة التخصص الذي تبديه. وابرز مثل على التخصص يمكن ايضا حه بواسطة الانزيمات التي تبدي تخصصا مطلقا (absolute specificity) لمادة متفاعلة واحدة. فعلى سبيل المثال، يحفز انزيم اليوريز (urease) التفاعل التالي:



وفي بعض الاحيان، وبشكل خاص عندما يشتمل التفاعل على أكسدة مادة متفاعلة، فان هناك اعتمادا مطلقا يتطلب وجود مادة ثانية كتلك التي تستقبل الالكترونات من المادة المتفاعلة. ويمكن اعتبار المستقبل مادة ثانوية لان جزيئاتها تصطف على سطح الانزيم كما هي جزيئات المادة المتفاعلة.

جدول ٦ - ٢

تصنيف الانزيمات موضحا نظام الترقيم الفريد لبعض الامثلة النموذجية

الرقم	الاسم الشائع	التفاعل	ملاحظات
١ - انزيمات الاكسدة والاختزال			
٢٧٠١٠١٠١	لاكتيت دي هيدروجينيز	لاكتيت $+ NAD^+ =$ بيروفيت $H^+ + NADH +$	العامل المرافق: الزنك
٤٩٠١٠١٠١	جلوكوز -٦- فوسفات دي هيدروجينيز	جلوكوز -٦- فوسفات + $NADP =$ جلوكونو - دلتا - لاكتون -٦- فوسفات + $H^+ + NADPH$	يعمل في حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة
١٠٤٠٢٠١	بيروفيت دي هيدروجينيز	بيروفيت + ليبيت مؤكسد = اسيتيل هيدروليبويت + ثاني اكسيد الكربون	يحتاج الثايمين ثنائي الفوسفات
٣٠١٠٤٠١	جلوتاميت دي هيدروجينيز	جلوتاميت + $NAD^+ +$ ماء = الفا - كيتوجلوتاريت + امونيا $H^+ + NADH +$	قد يكون العامل المرافق NAD أو NADP
٢ - الانزيمات الناقلة			
١٠١٠٢٠٢	ترانس كيتوليز	سيدوهيتولوز -٧- فوسفات + جليسر الديهايد -٣- فوسفات = رايبوز -٥- فوسفات + زيلولوز -٥- فوسفات	يحتوي على الثايمين ثنائي الفوسفات وايونات المغنيسيوم

٢٠١٠٢٠٢	ترانس الدوليز	سيدوهيتولوز -٧- فوسفات + جليسر الديهيد -٣- فوسفات = اريشروز -٤- فوسفات + فركتوز -٦- فوسفات	يدخل هذا الانزيم والترانس كيتوليز في حلقة السكاكر الخماسية المفسرة
١١٠١١٠٤٠٢	الانزيم الباني للجلايكوجين	UDP - جلوكوز + (جلايكوجين) ن = UDP + (جلايكوجين) ن + ١	يدخل في بناء الجلايكوجين
١٠١٠٦٠٢	اسبارتيت امينوترانسفيريز	اسبارتيت + الفا - كيتوجلوتاريت = اوكسالواسيتيت + جلوتاميت	يحتوي على البيريدوكسال فوسفات
١٠١٠٧٠٢	هسوكاينيز	ATP + جلوكوز = جلوكوز -٦- فوسفات + ADP	يحتوي على ايونات المغنيسيوم، له دور في عملية التحليل الجلايكولي.

٣ - انزيمات التحليل المائي

٣٠١٠١٠٣	ليبيز	ثلاثي الجليسيريد + ماء = ثنائي الجليسيريد + حامض دهني	كذلك يحلل مائيا ثنائي واحادي الجليسيريدات
٧٠١٠١٠٣	اسيتيل كولين استريز	اسيتيل كولين + ماء = كولين + اسيتيت	يلعب دورا هاما في عمليات الانتقال العصبي العضلي.
١٠١٠٢٠٣	الفا - اميليز	يحلل النشاء الى المالتوز	يحتوي على ايونات الكالسيوم.

٥٠١٠٥٠٣ يوريز يوريا + ماء = ثاني اكسيد الكربون + امونيا لا يدخل في بناء اليوريا

٤ - انزيمات اللايز

٣٢٠١٠١٠٤ فوسفواينول بيروفيت + GTP + اوكسالواسيتيت = هام في عملية توليد كربوكسيلز + GDP + فوسفواينول بيروفيت + ثاني اكسيد الكربون الجلوكون

٢٠١٠٢٠٤ فيوماريت هايدراتيز مالت يساري = فيوماريت + ماء يدخل في حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل

٥ - انزيمات الايزومريز

١٠٣٠١٠٥ رايبولوز - فوسفات رايبولوز -٥- فوسفات = يدخل في حلقة -٣- ابيميريز زيلولوز -٥- فوسفات السكاكر الخماسية المفسفرة.

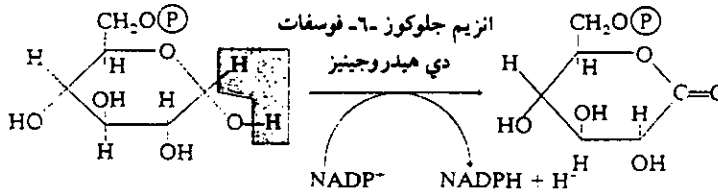
٢٠٣٠١٠٥ UDP - جلوكوز UDP - جلوكوز = UDP - يحتوي على NAD ابيميريز جلاكتوز

٦ - انزيمات اللايبيز

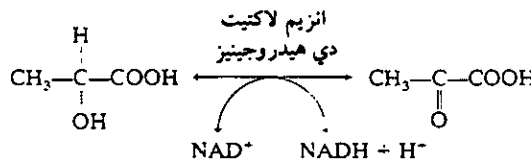
٢٠١٠٢٠٦ الانزيم الباني للاسيل - مرافق انزيم أ + ATP + حامض دهني + مرافق انزيم أ = AMP + ثنائي الفوسفات + اسيل مرافق انزيم أ (ثيوكانينز الحامض الدهني)

١٠١٠٤٠٦ بيروفيت كربوكسيليز + ATP + بيروفيت + ثاني اكسيد
 يحتوي على البيوتين،
 الكربون + ماء = ADP +
 هام في عملية توليد
 فوسفات غير عضوي + الجلوكوز
 او كسالوا سيتيت

واحد الامثلة على ذلك، انزيم جلوكوز -٦- فوسفات دي هيدروجينيز (glucose -6- phosphate dehydrogenase). يزيل هذا الانزيم الكترونين وبرتونين من الجلوكوز -٦- فوسفات ليعطي لاکتون حامض فوسفوجلوكونيك (phosphogluconic acid lactone). وعلى اية حال، فان هذا التفاعل يتم فقط اذا وجد $NADP^+$ كمستقبل للالكترونات:



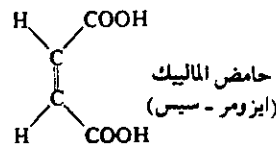
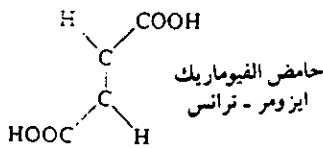
ويمكن القول ان هذا التفاعل (الجزء ١٤-٦) غير عكسي تحت الظروف البيولوجية غير ان هناك تفاعلات مشابهة يمكن ان تتم وحسب الظروف في الاتجاهين. فعلى سبيل المثال، يزيل انزيم اللاكتيت دي هيدروجينيز (lactate dehydrogenase) الكترونين وبرتونين من اللاكتيت ليكون البيروفيت، او يستطيع اختزال البيروفيت الى اللاكتيت. ومرافق الانزيم هو $NAD^+/NADH$:

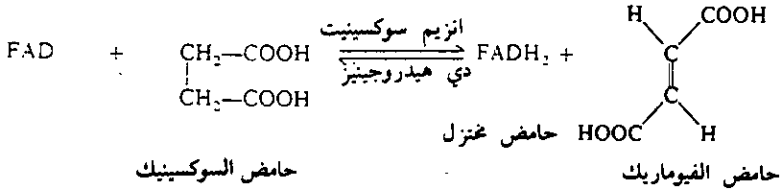


ولقد تم وصف الطريقة التي يستطيع بواسطتها NAD^+ و $NADP^+$ استقبال الالكترونات في الفصل السابق .

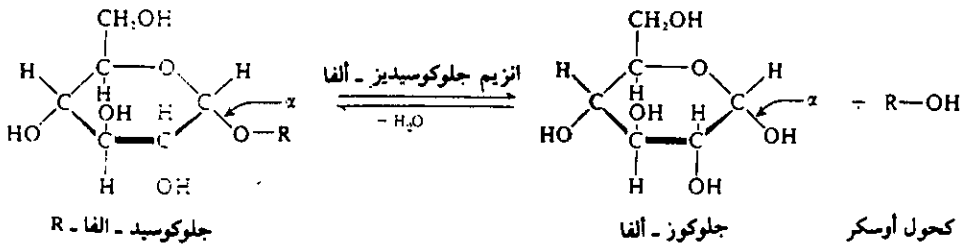
وفي المثال الموضح آنفاً، توحى الاسهم المزدوجة الرؤوس بان التفاعل عكسي . وقد تؤدي مثل هذه المعكوسية الى صعوبة في التسمية ، لانه اذا ما صادفنا الاختزال الانزيمي للبيروفيت بشكل معزول ، فانه قد يبدو كما لو كان الانزيم المسؤول ، اي انزيم اللاكتيت دي هيدروجينيز ، يعاني من خطأ في التسمية اذ يشير الى المادة الناتجة بدلا من المادة المتفاعلة .

وانزيم اللاكتيت دي هيدروجينيز في عضلات الحيوانات واحد من عدة انزيمات متخصصة (stereochemical specificity) وذلك لانه يؤكسد حامض اللاكتيك اليساري فقط (lactic acid - (+) L) . ولعل الأكثر لفتا للنظر هو أنه عندما يعمل بشكل عكسي يختزل حامض البيروفيك فقط الى حامض اللاكتيك اليساري ، في حين ان البناء الكيميائي باضافة الهيدروجين الى رابطة الكربونيل المزدوجة يعطي دائما خليطا راسيميا (racemic mixture) . وبالمثل ، فان من الممكن لواحد من زوج الايزومرات الهندسية ان يتكون بفعل انزيمي . فعلى سبيل المثال ، يحول انزيم السوكسينيت دي هيدروجينيز (succinate dehydrogenase) الفيوماريت الى السوكسينيت ، غير انه لا يعمل على الايزومر سيس المقابل ، حامض الماليك (maleic acid) :





وثمة نوع اخر من التخصص تقوم به بعض الانزيمات، يعرف بتخصص المجموعة (group specificity)، وكما يوحي الاسم، تحفز هذه الانزيمات تفاعلات تشتمل على سلسلة من المواد المتفاعلة التي تشترك في احتوائها على مجموعة متطابقة ولكنها تختلف بطريقة او اخرى. فعلى سبيل المثال يحلل انزيم جلوكوسيديز - الفا (α - glucosidase) مائيا عدة جلايكوسيدات - الفا:



وفي كل حالة، تتم ازالة مركب هيدروكسيلي (R - OH)، كالميثيل الكحولي او الايثيل الكحولي او الجلوكون، من الجلايكوسيد - الفا، ويكون الجلوكون المركب الناتج الآخر في كل حالة. ومن الامثلة على انزيمات الجلايكوسيديز - الفا انزيم المالتيز، الذي يقسم المالتوز الى جزئين من الجلوكون، ذلك لان المالتوز هو جلايكوسيد - الفا (الجزء ٤-٥). وبلاضافة الى التحليل المائي للمالتوز، يهاجم المالتيز عددا من الجلايكوسيدات - الفا، وان كان يهاجم كلا منها على وتيرة مختلفة مما يشير الى اختلاف قابلية الانزيم عن كل مادة متفاعلة. ومن جهة اخرى، لا يحلل انزيم المالتيز مائيا السيلوبايوز (cellobiose) لان هذا السكر هو جلايكوسيد - بيتا.

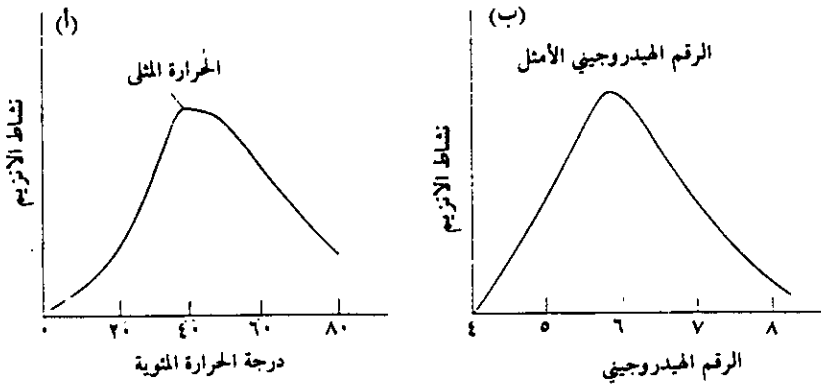
وتشتمل المجموعة النهائية من الانزيمات على انزيمات ذات تخصص منخفض (low specificity) وهنا يجب ان تحتوي المادة المتفاعلة على متطلب وحيد، الا وهو احتواؤها على رابطة خاصة. وهكذا تهاجم بعض انزيمات الاستريز (esterases) عددا كبيرا من المركبات من نوع $R-COO-R'$ حيث تختلف كل من R و R' اختلافا كبيرا. فمثلا يحلل انزيم الليبيز (lipase) مائيا (وبنسب مختلفة) معظم الدهون الطبيعية، واذا لم تكن الحال كذلك فانه كان لا بد من وجود انزيم لبيز متخصص لكل واحد من العديد من روابط الجليسرول - الاحماض الكربوكسيلية المختلفة الموجودة في الاغذية الدهنية والزيتية (الجزء ٢-١).

٦ - ٥ تأثير الحرارة والرقم الهيدروجيني وبعض المواد الكيميائية على نشاط الانزيم

(Effect of heat, pH, and some chemical agents on enzyme activity)

ان التفاعلات التي تحفزها الانزيمات، كما هي الحال في التفاعلات الاخرى جميعها، تسير بسرعة اكبر اذا ما زادت درجة الحرارة. ولما كانت الانزيمات تتخرب بالحرارة، فاننا نصل بالتالي الى نقطة تكون فيها نسبة تحطيم الانزيم كبيرة الى حد يبطل مفعول الزيادة في سرعة التفاعل الذي يحفزه الانزيم الذي ما زال يقوم بعمله. وبالتالي، فانه توجد درجة حرارة مثلى للتفاعلات الانزيمية (الشكل ٦-٢). ومع ذلك، فانه حتى لا نزيـم واحد يعمل تحت ظروف معيارية لا تكون درجة الحرارة المثلى ذات ثبات فريد، لانه يجب ان نأخذ عامل الوقت بعين الاعتبار. ففي التفاعلات التي تستمر لثوان قليلة (على سبيل المثال)، قد تكون درجة الحرارة المثلى اعلى بـ ٢٠-٣٠°م مقارنة مع التفاعل الذي يحفزه الانزيم نفسه عند ما تتم دراسته لفترة زمنية اطول.

وتتأثر فاعلية حفز الانزيم الى درجة واضحة بالرقم الهيدروجيني للمحيط، حيث يزداد النشاط بسرعة القيمة القصوى عند الرقم الهيدروجيني الامثل، ثم يأخذ بالتناقص ثانية كلما اخذ الرقم الهيدروجيني بالازدياد (الشكل ٢-٦). ويعود السبب في ذلك الى ان شكلا واحدا فقط من الاشكال الايونية العديدة المحتملة التي يستطيع البروتين اتخاذها (الجزء ٢-٣) يمتلك نشاطا حافزا، وعند الرقم الهيدروجيني الامثل يسود هذا الشكل الايوني. وعندما يتغير الرقم الهيدروجيني قليلا عن الرقم الهيدروجيني الامثل، يكون فقدان النشاط عكسيا الامر الذي يختلف عن فقدان النشاط غير العكسي الذي يحدث عندما يكون التغير في الرقم الهيدروجيني كبيرا جدا، او عندما يتخرب الانزيم بالحرارة او بطريقة اخرى (قارن الجزء ٣-١٠).



شكل ٢-٦

تأثير (أ) الحرارة و(ب) الرقم الهيدروجيني على نشاط الانزيم. تختلف القيم المثلى الفعلية باختلاف الانزيم ذات العلاقة.

ولما كانت الانزيمات بروتينات فانه يمكن اخادها (ازالة نشاطها) بالعديد من المواد الكيميائية التي تحتر البروتينات وترسبها وتحرقها. على اية حال، هناك عدد من

الطرق الأكثر دقة يمكن بواسطتها تثبيت الانزيمات، اي ايقافها عن العمل جزئيا او كليا بشكل مؤقت على الاقل او بشكل دائم احيانا.

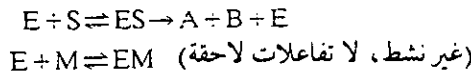
وقد يتحد المثبط غير العكسي مع موقع على سطح الانزيم الذي تشغله عادة المادة المتفاعلة الطبيعية. وعلى العكس من ذلك، فقد يتحد مع مكان ما غير هذا الموقع ولكن بطريقة تؤدي الى تغيير خصائص البروتين الى درجة لا يستطيع معها العمل كإنزيم. ومن الامثلة على الحالة السابقة الأيودوأسيتيت (iodoacetate) الذي يتحد مع مجموعات الثيول (thiol) (-SH) الهامة الحاسمة والتي تشكل جزءا من المواقع النشطة للعديد من انزيمات الـ هيدروجينيز (ESH).



وفي الحالات التي يتم فيها الارتباط بعيدا عن الموقع النشط، فانها تؤدي عادة الى تغيير في طوبوغرافيا جزيء الانزيم بشكل يعيق او يمنع تكوين معقد الانزيم والمادة المتفاعلة. وهناك امثلة هامة لبعض مثبطات الانزيمات الهامة مدرجة في الجدول (٦-٣). وكما سنرى فان مجموعة الثيول (السلفهايدريل) كثيرا ما تهاجم. وفي حالات اخرى، فان الايونات المعدنية الموجودة في عدة انزيمات والضرورية لنشاطها، كثيرا ما تشكل معقدات ثابتة مع المثبطات المختلفة. فعلى سبيل المثال يشكل الفلوريد (fluoride) معقدا مع ايونات المغنيسيوم مما يؤدي الى اخاد انزيم الانوليز (enolase) (الجزء ١١-٧). وبشكل مماثل يستطيع اول اكسيد الكربون ان يحمّد الانزيم المؤكسد للسيتوكروم الموجود في الميتوكوندريونات (الجزء ٨-٧) والسيتوكروم P_{450} الموجود على الشبكة الاندوبلازمية (الجزء ١٤-١٠) وذلك عن طريق مهاجمة الحديد في بعض مجموعات الهيم. وهنا يجب ان نلاحظ انه خلافا للمواد العامة المرسبة للبروتين (الجزء ٣-١٠) فان المثبطات التي تم وصفها تكون في الغالب على درجة عالية من التخصص بالنسبة للانزيمات التي تهاجمها.

ان التثبيط العكسي لعمل الانزيم معروف تماما ايضا وقد يأخذ اشكالا عديدة ليعرف احدها بالتثبيط التنافسي (competitive inhibition) . وقد يحدث احيانا ان يوجد مركب يكون شبيها الى حد كاف بتركيب المادة المتفاعلة الطبيعية مما يمكنه من الحلول محلها على سطح الانزيم . وببساطة ، ونتيجة اشغاله للموقع النشط فانه يمنع جزيئات المادة المتفاعلة الطبيعية من الارتباط بالانزيم . انه لا يحطّم الانزيم ، بل يشكّل معه معقدا مهلهلا ، وعليه فانه اذا اضيف مقدار كبير من المادة المتفاعلة الطبيعية فان اعتبارات عمل الكتلة تضمن بالامكان استبدال المثبط ، وهكذا يختلف مستوى التثبيط التنافسي باختلاف تركيز المادة المتفاعلة الطبيعية .

ومن اكثر الامثلة شيوعا على التثبيط التنافسي تأثير المألونيت على نشاط انزيم السوكسينيت دي هيدروجينيز الانزيم الذي يحفز تكوين الفيوماريت من السوكسينيت . ان حامض المألونيك ($\text{HOOC} - \text{CH}_2 \text{COOH}$) مثل حامض السوكسينيك ، حامض ثنائي الكربوكسيل الا انه يحتوي على مجموعة ميثيلين اقل ، ويرتبط بالانزيم مقفلا المواقع التي يشغلها السوكسينيت عادة ، ويمكن توضيح تأثيره بالمعادلات التالية حيث تمثل (S) السوكسينيت و (M) المألونيت و (A) و (B) نواتج التفاعل التي يحفزها الانزيم (E) :



ولما كان التنافس واضحا بين (S) و (M) نحو مقدار محدد من الانزيم فان تركيز (ES) وبالتالي معدل تكوين (A) و (B) يعتمد على ثوابت الانحلال لكل من (ES) و (EM) وعلى التراكيز النسبية لكل من (S) و (M) . ويمثل في هذه الحالة (A) و (B) كلا من FADH_2 وحامض الفيوماريك . وفي الواقع فان ثوابت الانحلال لكل من (ES) و (EM) تأتي بشكل بحيث يثبط ٥٠٪ من الانزيم عندما يكون تركيز المألونيت حوالي ٢٪ من ذلك الكائن للسوكسينيت .

جدول ٦ - ٣
بعض مثبطات الانزيمات

المادة	موقع المهاجمة	مثال انزيمي
— مركبات الزرنيخ	مجموعات الفوسفات	انزيمات الفسفرة
— الازايد	بورفيرينات الحديدك	الانزيم المؤكسد للسيتوكروم
— اول اكسيد الكربون	بورفيرينات الحديدوز	سيتوكروم P ₄₅₀
— السيانيد	انزيمات محتوية على النحاس	بورفيرينات الحديدك
— ثنائي ايزوبروبيل فلوروفوسفونيت (DFP)	بورفيرينات الحديدك	انزيمات محتوية على النحاس
— ثنائي ثيو الكارباميتات	مجموعة الهيدروكسيل في السيرين	كولين استريز، ترسين، كيموترسين
— ايثلين ثنائي امين رباعي حامض الخليك (EDTA)	انزيمات معتمدة على النحاس	ارجينيز، اميليز
— الفلوريد	العوامل المرافقة من الايونات المعدنية	انوليز
— ايونات المعادن الثقيلة (مثل الرصاص)	انزيمات معتمدة على المغنيسيوم والكالسيوم	حامض امينوليفولينيك - دلتا دي هايدراتيز
— ايود واسيتيت	مجموعات السلفهايدريل، ايميدازول	عدة انزيمات دي هيدروجينيز

عدة انزيمات	مجموعات السلفهايدرل	— زئبق عضوي
دي هيدروجينيز		
بيروفيت دي	انزيمات معتمدة على	— اوكساليك
كربوكسيليز	المغنيسيوم والكالسيوم	
الانزيم المؤكسد	بورفيرينات الحديدوز	— السلفايد (مثل
للسيتوكروم		كبريتيد) (الهيدروجين)

وعلى النقيض من التثبيط التنافسي الذي تم التطرق اليه . فان اشكالا اخرى من التثبيط العكسي (والتي يعرف اثنان منها على الاقل) والتثبيط غير العكسي لا تعتمد على تركيز المادة المتفاعلة الطبيعية للانزيم . وفي هذه الحالات يعتمد مستوى التثبيط فقط على التركيز الذي يوجد به المثبط . وستتطرق الى هذا الموضوع بالمزيد في الجزء (٦-٨) .

٦-٦ . كيف تسرع الانزيمات التفاعلات

(How enzymes accelerate reactions)

ان وظيفة الانزيمات هي الاسراع في الوصول الى حالة الاتزان ، وبدون الانزيمات فان العديد من التفاعلات الخلوية يحدث بشكل ابطاً من ان يستطيع دعم الحياة . وحتى يكون التفاعل محتمل الحدوث فانه من الضروري ان تمتلك الجزيئات المتفاعلة الحد الأدنى من طاقة محددة تعرف بطاقة التنشيط (E_A) ، وهي صفة مميزة لتفاعل كيميائي معين يتم بآلية تفاعل معينة . واذا ما اقتربت جزيئات لديها امكانية التفاعل وتمتلك اقل من هذا الحد الأدنى للطاقة من بعضها فانها لا تستطيع

التفاعل . وفي الواقع وبالنسبة للعديد من التفاعلات ، فإن جزءا صغيرا جدا فقط من المجموع الكلي للتصادمات بين جزيئات المواد المتفاعلة ينتج عنه تغيير كيميائي .

ان امتلاك طاقة اكثر من طاقة التنشيط ضرورة اساسية اذا ما اريد للجزيئات ان تمتلك فرصة التفاعل ، ولكن حتى في تلك الحالة فإن التفاعل قد لا يحدث . ذلك انه من الضروري ايضا ان تتكيف جزيئات كل نوع من المواد المتفاعلة على نحو ملائم بالنسبة للجزيئات الاخرى عندما يقترب بعضها من بعض . ومن المحتمل ان تؤثر الانزيمات في سرعة التفاعلات البيوكيميائية عن طريق تمكين جزيئات اكثر من التغلب على حاجز الطاقة للتفاعل ، وعن طريق زيادة احتمال التكيف الصحيح لحظة التصادم .

ومن ناحية رياضية ، ترتبط طاقة التنشيط مع سرعة التفاعل بواسطة معادلة ارينيوس (Arrhenius equation) :

$$\text{السرعة} = PZe^{-E_a/RT} \quad \text{أو} \quad \text{لو} \text{ }_1 \text{ السرعة} = \text{لو} \text{ }_1 \frac{E_a}{RT} \quad \text{أو} \quad \text{لو} \text{ }_1 \frac{E_a}{RT} = \text{لو} \text{ }_1 \frac{E_a}{RT} \quad \text{أو} \quad \text{لو} \text{ }_1 \frac{E_a}{RT} = \text{لو} \text{ }_1 \frac{E_a}{RT}$$

حيث $e = 2.718$ (اساس اللوغارتمات الطبيعي) ، R هي ثابت الغاز ($8.314 \text{ جول / درجة مول}$) ، T = الحرارة المطلقة ، Z = تكرار التصادمات الجزيئية و P = احتمال التصادمات الناجمة (اعلى قيمة = 1) . وعندما يتحسن التكيف تميل P الى الزيادة ، وترتبط Z بالاضافة الى اشياء اخرى مع تركيز المواد المتفاعلة . ويوضح التعبير الاسي (exponential term) بان تغييرا صغيرا في طاقة التنشيط له تأثير كبير على سرعة التفاعل . فعلى سبيل المثال اذا قلت طاقة التنشيط من 42 الى 21 كيلو جول

(مع بقاء العوامل P و Z غير متغيرة)، فإن من الواضح ان يتضاعف التفاعل في تسارعه بمقدار مئة مرة تقريبا .

تمكن الانزيمات التفاعلات من تجنب حواجز طاقة التنشيط العالية وذلك عن طريق تغيير مسار التفاعلات . والتفاعلات التي يعاد تسيرها هي تفاعلات مختلفة بصورة اساسية ، ولها طاقات تنشيط خاصة بها بالرغم من ان كل من المواد المخفية والمواد الآخذة بالتكون هي نفسها كما لو لم يكن الانزيم موجودا ، وينجز هذا عادة بواسطة الجزيئات المتفاعلة التي تكون معقدا وسطيا مع الانزيم بحيث توضع بشكل ملائم وفي حالة مناسبة لتنشيط الالكترونات حتى يحدث التفاعل .

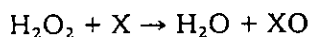
قد تكون المقارنة التي توضح بعض اوجه التنشيط ذات فائدة ما دام انه من المسلم به عدم وجود مقارنة كاملة : فالماء لا يجري تلقائيا من كأس زجاجي الى آخر موضوع اسفله لان جدران الوعاء العلوي تقوم بحجز الماء . وعلى اية حال ، يمكن التغلب على الحاجز بطرق عدة . وطريقة جلية تتمثل بوضع كرات زجاجية (marbles) في الكأس الزجاجي لرفع مستوى الماء . وهذه طريقة تؤثر في جميع جزيئات الماء كما هي الحال عند تسخين خليط تفاعلي فانه يزيد من معدل الطاقة الحركية للجزيئات في النظام . وطريقة اكثر كفاءة لتحريك الماء تتمثل باستخدام السيفون (siphon) الأمر الذي يؤدي الى جريان الماء دون الحاجة الى رفع مستوى جميع كتلة الماء (أي الطاقة الكامنة) وبمعنى آخر، ينشط الماء في السيفون فقط .

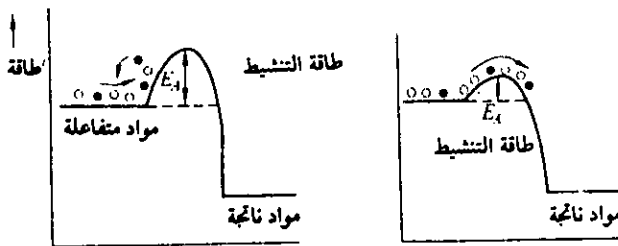
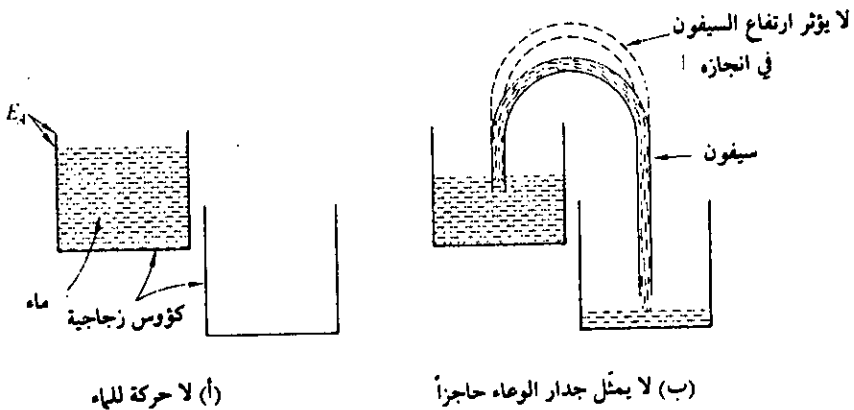
ولا يؤثر الانزيم في تغيرات الطاقة الحاصلة عندما تكون المواد المتفاعلة مواد ناتجة (شكل ٦-٣) اكثر مما يؤثر السيفون في الارتفاع النسبي للكاسين الزجاجيين .

فالانزيم كالسيفون ينظم مرحلة انتقالية ليس إلا، ويتوقف الماء عن الجريان عبر السيفون عندما يصبح مستوى الماء متساويا في الكأسين الزجاجيين. وبشكل مماثل، يتوقف بصورة فعالة التفاعل الذي يحفزه الانزيم عندما نصل الى حالة اتزان كيميائي. ويمكن ان نستمر بالمقارنة خطوة اكثر، فاذا ما ازيل الماء بشكل مستمر من الكأس الزجاجي السفلي لتأكد من عدم تساوي مستويات الماء، فان الماء سيستمر بالتدفق عبر السيفون. وهكذا ايضا، يستمر الانزيم في حفز التفاعل اذا ما ازيلت نواتج التفاعل باستمرار عن طريق تدخل احد الانظمة البيوكيميائية الاضافية.

وهنا يجب ملاحظة ان مقدار طاقة التنشيط لا علاقة له بفرق الطاقة بين المواد المتفاعلة والمواد الناتجة (الموضوع الذي سنتطرق اليه في الفصل القادم). وعلاوة على ذلك، فان الطاقة التي توضع في الجزيئات المتفاعلة لتنشيطها تنطلق ثانية عندما تتجاوز حاجز الطاقة. وبشكل مماثل، وفي المقارنة الموضحة اعلاه، فان ارتفاع انحناء انبوب السيفون فوق جدار الكأس الزجاجي لا يؤثر بالطريقة التي تمكن الماء من الهرب من الخزان العلوي الى السفلي.

وتغير الانزيمات مسار التفاعلات عن طريق تكوين معقدات وسطية مع واحد او اكثر من المواد المتفاعلة ومع العوامل المرافقة غالبا. ان العمل الكلاسيكي الذي قام به د. كيلين (D. Keilin) ما زال يعطي واحدة من اكثر التوضيحات بساطة وروعة لتكوين معقد الانزيم والمادة المتفاعلة. فانزيم البيروكسيداز (peroxidase) الذي يحفز التفاعل:





(ج) حاجز طاقة كبير يجب التغلب عليه،
جزيئات قليلة في المجموعة تمتلك هذه
الطاقة لذا يحدث التفاعل ببطء كبير.

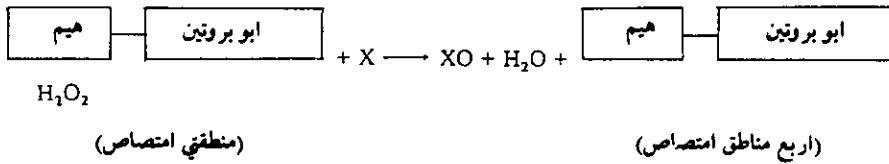
(د) يغير الانزيم مسار التفاعل الى مسار ذات
طاقة تنشيط اقل.

شكل ٦ - ٣

مقارنة توضح معنى الطاقة الكامنة والتنشيط في نظام فيزيائي وآخر كيميائي .

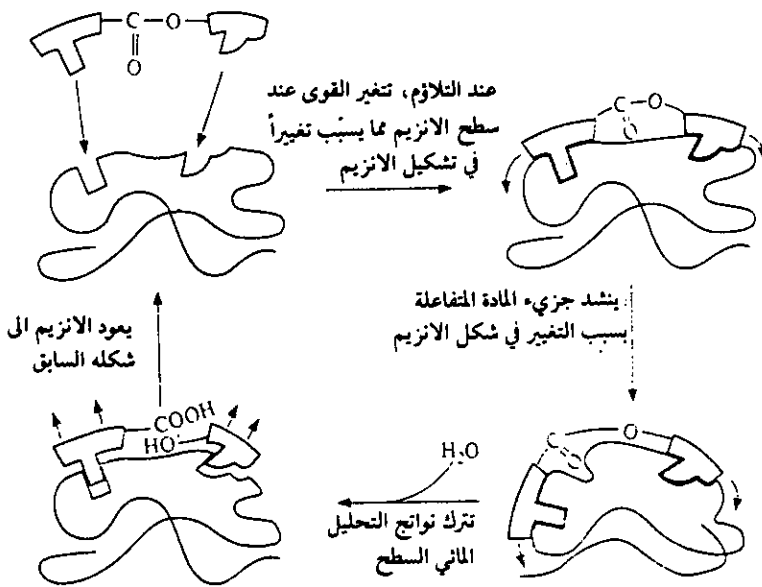
هو بروتين مقترن يحتوي على مجموعة الهيم . وتمتلك مجموعة الهيم هذه طيف امتصاص مميز جدا وله اربعة خطوط بارزة، غير أنه عند اضافة اكسيد الهيدروجين الى الانزيم تختفي مناطق الامتصاص الاربعة هذه وتظهر منطقتان جديدتان، وان تغييرا كهذا في نمط امتصاص الضوء هو اشارة الى حدوث تغيير في التركيب الجزيئي

لمجموعة الهيم الملحقة. وإذا فصل معقد الانزيم والمادة في التركيب الجزيئي لمجموعة الهيم الملحقة. وإذا فصل معقد الانزيم والمادة المتفاعلة (اي البيروكسيد وفوق اكسيد الهيدروجين) المتكون وضيفت مادة لديها القابلية لاستقبال الاكسجين من ذلك المعقد، فقد وجد ان الطيف الرباعي المناطق لانزيم البيروكسيد يعود للظهور وتتأكسد المادة المضافة (X) تلقائيا:



ان الطبيعة التخصصية العالية للعديد من تفاعلات الانزيمات والمواد المتفاعلة وفقدان النشاط الانزيمي الذي يصحب التخریب لا يكاد يترك شكاً حول الاهمية الاساسية للتركيب الثلاثي الابعاد للبروتينات بالنسبة لعمل الانزيم وعلاوة على ذلك، فان التركيب الثلاثي الابعاد هو نفسه وظيفة معقدة لقوى التجاذب والتنافر الكامنة في خصائص السلاسل الجانبية الكارهة والعاشقة للماء للاحماض الامينية المكونة للبروتين. وهناك نظرية ملفقة للنظر لعمل الانزيم تعتمد على هذه الحقائق. اذا ما سمحت فجوة في طوبوغرافيا الانزيم المعروفة بالمركز النشط (active centre) للمادة المتفاعلة بان تدخل بسهولة فيها، فمن المحتم قيام قوى جديدة عندما يقترب جزيء الانزيم وجزيء المادة المتفاعلة كثيرا من بعضهما. وهذا بدوره يوحي بأن توازن القوى الذي أدى في الاصل الى التركيب الثلاثي للانزيم يحتل نتيجة دخول جزيء المادة المتفاعلة الى موقعه، وهذا يؤدي الى تغيير في شكل جزيء الانزيم. وبشكل خاص، نستطيع ان نتصور انه على مقربة من جزيء المادة المتفاعلة مباشرة يحتمل حدوث اعادة توزيع كبير للقوى ينتج عنها تمدد وانقباض اجزاء من تركيب الانزيم تشوّه جزيء المادة المتفاعلة كما في الشكل (٦-٤).

وفي المدة الاخيرة، طرحت صيغة معدلة - وربما افضل - لنظرية تلاؤم الانزيم والمادة المتفاعلة (enzyme - substrate fitment theory)، وتعرف بنموذج الملائمة المستحثة (induced-fit model) وتقول النظرية ان شكل الانزيم غير المقيّد او المنبسط يلائم المعقد الوسيطى اكثر مما يلائم المادة المتفاعلة او المادة الناتجة في التفاعل الانزيمى. وميزة هذا النموذج انه افضل تفسير لنشاط الانزيم في التفاعلات العكسية، والا فان التعليقات التي جاءت في الفقرة السابقة (حول الطريقة التي يختل فيها التوازن المحلي للقوى عندما يتفاعل الانزيم والمادة المتفاعلة) هي على الأرجح تنطبق بدرجة متساوية.



شكل ٦ - ٤

تمثيل تخطيطي لنظرية التشويه في آلية عمل الانزيم

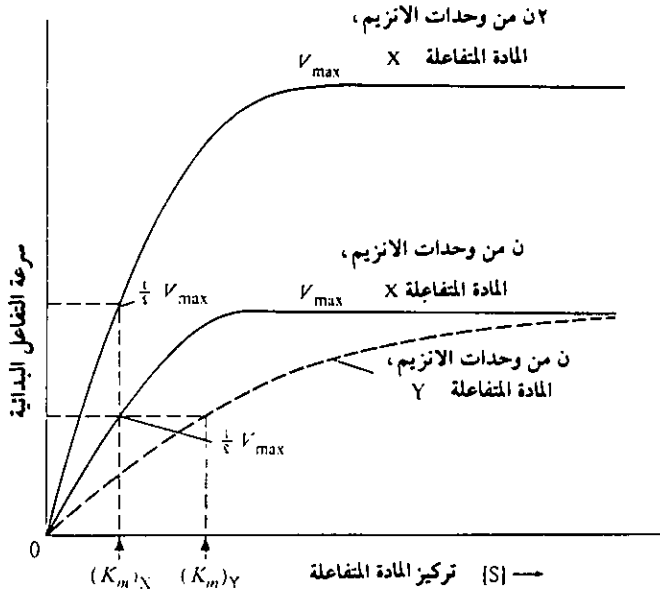
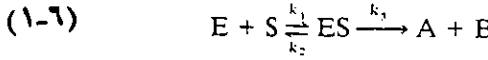
٦ - ٧ تفاعل الانزيم والمادة المتفاعلة وثابت ميكائيليس

(Enzyme - substrate interaction and the Michaelis constant)

هناك دليل مثل الذي زدنا به عمل كليتين يقود الى الاستنتاج بأن المادة المتفاعلة والانزيم يتحدان مع بعضهما، ولذلك يمكن اعتبار الانزيم كمتفاعل مؤقت، وبخلاف المادة المتفاعلة (S)، فإنه لا يستهلك أثناء التفاعل. ولما كانت سرعة اي تفاعل، سواء أكان محفوزا ام لا، محكومة بقانون عمل الكتلة (Law of mass action)، فلنعتبر وضعاً يكون فيه تركيز الانزيم ثابتاً وتركيز المادة المتفاعلة هو الذي يتغير فقط. ففي هذه الحالة من المتوقع لسرعة التفاعل البدائية ان تزداد بازدياد مستويات تركيز المادة المتفاعلة حتى تصل الى سرعة تفاعل بدائية محددة، (الشكل ٥-٦). ويتم هذا عندما تشغل المادة المتفاعلة جميع المواقع النشطة لجميع جزيئات الانزيم. وبشكل مماثل، اذا ما اعيد التفاعل بنصف كمية الانزيم، فإن القيمة المحددة لسرعة التفاعل البدائية ستكون نصف القيمة السابقة. لاحظ اننا نستخدم التعبير «سرعة التفاعل البدائية» لأننا لا نبحث هنا في مسيرة التفاعل مع مرور الوقت.

وتفسر مثل هذه الملاحظات بتطبيق مبادئ الاتزان الكلاسيكي كما انها تعطينا ثابتاً مفيداً وهو ثابت ميكائيليس (the Michaelis constant). ويعطي هذا الثابت قياساً للنشاط النسبي للانزيم في ظروف مختلفة، وبشكل خاص فإنه ملفت للنظر بالنسبة لنشاط الانزيمات ذات التخصص المنخفض نوعاً ما، اي الانزيمات القادرة على حفز عدة تفاعلات ذات علاقة مع بعضها، ولكن الى حد تحدده طبيعة المادة المتفاعلة. ان ثوابت ميكائيليس لبعض الانزيمات الألوسيرية ذات اهمية ايضاً وخصوصاً فيما يتعلق ببعض الآليات المنظمة للايض الخلوي (الجزء ١٣-٢).

ان اشتقاق ثابت ميكائيليس في ابسط حالاته، يفترض ان جزيئا واحدا من المادة المتفاعلة (S) يكون معقدا وسطيا (ES) مع جزيء واحد من الانزيم (E)، وان المواد الناتجة (A) و (B) لا تكون بسهولة معقدا مع الانزيم.



شكل ٦ - ٥

العلاقة بين سرعة التفاعل ومستوى المادة المتفاعلة. تبين الخطوط المستقيمة السرعة العظمى (V_{max}) عند وجود (ن) و (٢ن) من وحدات الانزيم، وتبين الخطوط المقطعة والخطوط السفلية المتصلة التأثير على ثابت ميكائيليس (K_m) لكميات متساوية (ن من الوحدات) من الانزيم على مادتين متفاعلتين ذات علاقة هما X و Y. قابلية الانزيم نحو المادة المتفاعلة X اكبر من تلك للمادة المتفاعلة Y.

وحتى يمكن النظر الى هذه التفاعلات من الناحية الحركية، فانه يمكن تمثيل تركيز المواد المشاركة باقواس مربعة، وهكذا يمثل تركيز الانزيم الحر بـ [E الحر]

وتركيز معقد الانزيم - المادة المتفاعلة بـ [ES]، وتركيز المادة المتفاعلة بـ [S]، ان k_1 و k_2 و k_3 هي ثوابت السرعة للتفاعلات في الاتجاهات المشار إليها بالأسهم. وباستخدام هذه الرموز وتطبيق افكار فعل الكتلة (mass action) :

(أ) عند درجة حرارة ثابتة وفي أي لحظة من الوقت

$$[S] [E \text{ الحر}] = k_1 \text{ سرعة تكوين ES}$$

ان التركيز الاجمالي للانزيم [E] يتألف من كسرتين هما: الانزيم الموجود بشكل حر في اية لحظة وذلك المرتبط بالمادة المتفاعلة، ولذلك :

$$[E \text{ الحر}] = [E] - [ES] \quad (٦-٢)$$

$$\text{من ٦-٢} \quad \text{سرعة تكوين ES} = k_1 ([E] - [ES]) [S]$$

لاحظ ان سرعة تكوين ES تعتمد على الوقت، لان تركيز المادة المتفاعلة [S] سوف ينخفض بمرور الوقت، بالنسبة لانظمة الانزيمات المعزولة ومن النوع الذي نأخذه الان بعين الاعتبار.

(ب) يمكن النظر الى اختفاء ES بشروط مماثلة، فيها عدا ان المعادلة (٦-١) تبين ان هناك تفاعلات مختلفان يؤديان الى اختفائه :

$$\text{سرعة تحطم ES} = k_2[ES] + k_3[ES] = (k_2 + k_3)[ES]$$

(ج) عند الاتزان، تكون سرعة التحطم مساوية لسرعة التكوين ولذلك فان :

$$k_1([E] - [ES])[S] = (k_2 + k_3)[ES]$$

ويعرف ثابت ميكائيليس K_m بلغة ثوابت السرعة الثلاثة في الطريقة التالية

$$(٦-٣) \quad K_m = \frac{k_2 + k_3}{k_1} = \frac{([E] - [ES])[S]}{[ES]}$$

وقلماً تكون المعادلة (٣-٦) ملائمة لتقدير ثابت ميكائيليس K_m ، لانه من الصعب عادة قياس تراكيز الانزيم ومعقد الانزيم - المادة المتفاعلة ، ومع ذلك :

(د) فان تحويلاً بسيطاً وذكياً نوعاً ما للمعادلة يؤدي الى كميات يمكن تحديدها مخبرياً بسهولة . ان سرعة تكوين النواتج (A) و (B) من (E) هي تعريف السرعة الاجالية (V) للتعامل المتمثل بالمعادلة (١-٦) ، ولذلك :

$$v = k_3[ES] \quad (٤ - ٦)$$

وبوجود كمية فائضة كبيرة من المادة المتفاعلة ، فان معظم الانزيم يصبح مرتبطاً مع المادة المتفاعلة لتكوين [ES] ، ولذلك ، فإن عندما يفرق التعادل بالمادة المتفاعلة فان من الصعب وجود أي فرق بين [ES] و [E] ، ومن المحتمل ان يكون عمل الانزيم عند السرعة العظمى (V_{max}) . وبمعنى آخر ، فان القيمة العظمى لتركيز معقد الانزيم - المادة المتفاعلة (ES_{max}) يقترب من ، ولكن لا يمكن ان يتجاوز ، تركيز الانزيم E الموجود اصلاً :

$$V_{max} = k_3[ES_{max}] \approx k_3[E] \quad (٥ - ٦)$$

ولذلك ، ومن المعادلات (٥ - ٦) و (٤ - ٦) فان :

$$\frac{V_{max}}{v} = \frac{k_3[E]}{k_3[ES]} = \frac{[E]}{[ES]} \quad (٦ - ٦)$$

ومن المعادلة (٣ - ٦) :

$$K_m = \left(\frac{[E]}{[ES]} - 1 \right) [S]$$

وبتعويض المعادلة (٦ - ٦) بهذا التعبير :

$$K_m = \left(\frac{V_{max}}{v} - 1 \right) [S] \quad (٧ - ٦)$$

واذا كانت السرعة البدائية الملاحظة للتفاعل (v) تقاس تحت ظروف معيارية في حالات اخرى الا انه عند مستويات مختلفة لتركيز المادة [S] حتى التشبع الكامل مع المادة المتفاعلة، فإنه يمكن حساب ثابت ميكائيليس (K_m) . وفي الحقيقة وكما يوضح التعويض لـ $v = V_{max}$ في المعادلة (٦-٧) فان ثابت ميكائيليس (K) يساوي رقميا تركيز المادة المتفاعلة عندما يكون التفاعل عند نصف سرعته القصوى .

وهناك نتيجة هامة لعلاقة ميكائيليس موضحة في الشكل (٦-٥) فعلى سبيل المثال، تبين انزيمات الكولين استريز (cholinesterases) قابلية متغيرة نحو استرات الكولين المختلفة، فاحد هذه الانزيمات له القدرة، بالاضافة الى التحليل المائي للاستيتيل كولين، على مهاجمة البرويونيل كولين (propionylcholine) والبيوتيريل كولين (butyrylcholine) غير ان قيمة ثابت ميكائيليس (K_m) مختلفة في جميع الحالات الثلاث . وكما يوضح الشكل، كلما كان الانزيم اكثر نشاطا في تكوين النواتج من مادة معينة، كانت قيمة ثابت ميكائيليس * اقل .

وقد اعاد هـ. لينويفر (H. Lineweaver) ود. بيرك (D. Burk) ترتيب المعادلة (٦-٧) لاعطاء بديل وغالبا طريقة بيانية اكثر ملائمة للتعبير عن المعلومات المخبرية لتحديد قيمة ثابت ميكائيليس (K_m) :

$$(٦-٨) \quad \frac{K_m}{[S]} = \frac{V_{max}}{v} - 1 \quad \frac{V_{max}}{v} = \frac{K_m}{[S]} + 1$$

ولذلك :

$$(٦-٨، أ) \quad \frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{max}}$$

* يعبر ثابت ميكائيليس عن قابلية الانزيم نحو مادته المتفاعلة، ولكن شريطة ان تعمل ظروف ميكائيليس او حركيته .

وبمقارنة هذه المعادلة مع تلك للخط المستقيم

$$y = mx - c$$

تظهر العلاقات التالية :

(أ) عندما يرسم مقلوب سرعة التفاعل البدائية بيانيا ضد مقلوب تركيز المادة المتفاعلة التي انتجت تلك السرعة، فإنه يتوقع تكون خط مستقيم، ويحدث هذا لانه في معادلة لينوفير- بيرك تكون $y = 1/v$ و $x = 1/[S]$.

(ب) يكون منحنى هذا الخط مساويا لـ K_m/V_{max} لانه هذا هو التعبير في المعادلة ٨-٦ المطابق لـ m في المعادلة (٨-٦ أ).

(جـ) في المعادلة العامة (٨-٦ أ)، عندما تكون $x = 0$ صفرا تكون $y = c$ ، وبالنسبة لمعادلة لينوفير- بيرك، فانه عندما تكون $1/[S] = 0$ صفرا، فان التقاطع على محور $1/v$ يساوي رقميا لـ $1/V_{max}$.

(د) وبشكل مماثل، فانه في المعادلة العامة عندما تكون $y = 0$ صفرا فان $x = -c/m$. وفي الحالة الحاضرة عندما تكون $1/v = 0$ صفرا، ففي المعادلة (٨-٦):

$$\frac{1}{[S]} \frac{K_m}{V_{max}} = \frac{-1}{V_{max}}$$

$$\frac{1}{[S]} = \frac{-1}{K_m} \quad \text{أو}$$

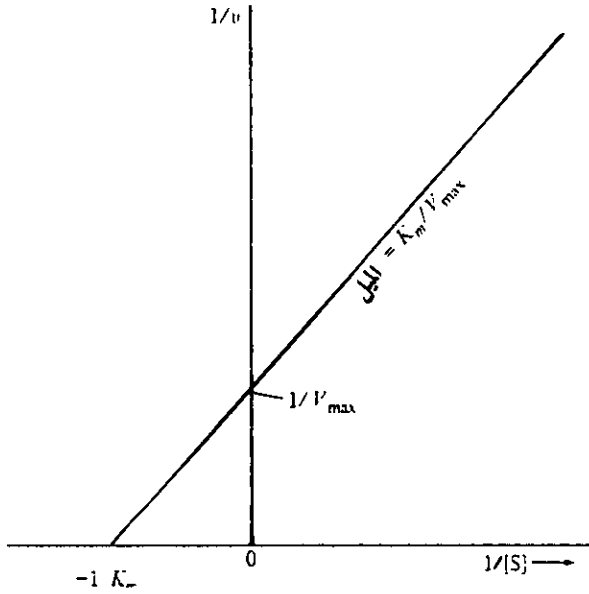
ويبدو واضحا من هذه العلاقات بانه يمكن تقدير K_m و V_{max} بسهولة في الحالات البسيطة عن طريق قياس سرعة التفاعل عند مستويات مختلفة لتركيز المادة (شكل ٦-٦).

وهناك مجالان لثابت ميكائيليس وتطبيقاته جديران بالملاحظة بشكل خاص وهما اولاً : (أ) لثابت ميكائيليس نفس وحدات تركيز المادة وعليه فانه يعبر عن ثابت ميكائيليس بالمولات لكل لتر (moles per litre) (غالباً ما تكون القيم الفعلية في حدود 10^{-10} الى 10^{-6} مول / لتر). وثانياً (ب) لَمَّا كان تقدير قيمة K_m يتم بقياس سرعة التفاعل البدائية عند تراكيز مختلفة للمادة ولكن دون الاشارة الى كمية الانزيم الموجود، فانه من المحتمل الحصول على تقادير لثابت ميكائيليس باستخدام تحضيرات غير نقية من الانزيمات. ان معظم الطرق الاخرى لقياس نشاط الانزيم تتطلب معرفة بالقيمة الصحيحة للانزيم الموجود وحتى بوزنه الجزيئي احياناً. وعلى سبيل المثال، فان رقم الانقلاب (turnover number) للانزيم هو عدد مولات المادة المتفاعلة المتحولة الى مواد ناتجة في الدقيقة بفعل مول واحد من الانزيم (الجزء ٦-١).

٦- ٨ التثبيط العكسي ورسم لينويفر - بيرك البياني

(Reversible Inhibition and the Lineweaver - Burk Plot)

ذكرنا سابقاً ان تثبيط انزيم سوكسينيت دي هيدروجينيز بفعل المألونيت كان مثالاً على التثبيط التنافسي. وعند تحديد سرعة التفاعل (غير المثبط) باستخدام مقدار ثابت من الانزيم ولكن بوجود مستويات مختلفة من المادة المتفاعلة نحصل على رسم لينويفر - بيرك البياني شبيه بالشكل (٦-٦) واذا اعيدت التجربة بوجود تركيز ثابت من المألونيت فان العلاقة الخطية تبقى واضحة (شكل ٦-٧) غير ان منحنى الخط يكون اكبر، وعلاوة على ذلك، فان التقاطع على محور $v / 1$ هو نفس ذلك الخط الذي نحصل عليه عندما يُدرَسُ السوكسينيت بمفرده.



شكل ٦-٦

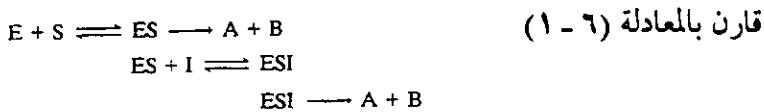
رسم لينويفر - بيرك البياني لمقلوب سرعة التفاعل البدائية ضد مقلوب تركيز المادة المتفاعلة .

ويوحى التقاطع الثابت انه عندما يكون النظام مغرقا بالمادة المتفاعلة ([S] ← ما لا نهاية فان $1/[S]$ ← صفر) فان السرعة القصوى للتفاعل (V_{max}) تكون واحدة بغض النظر عن تركيز المألونيت المضاف . وبمعنى اخر، تحت هذه الظروف المحددة، تكون جميع جزيئات الانزيم متوافرة للتفاعل ويعمل كل منها بكفاءة لا غبار عليها . ويدل اعلى ميل للخط يمكن الحصول عليه بوجود المثبط بانه حتى يستمر التفاعل على اية سرعة معطاة (اقل من السرعة العظمى (V_{max}) فانه يجب ان يكون تركيز المادة المتفاعلة [S] التي تكون عندها السرعة مساوية لنصف السرعة العظمى (V_{max}) هو تعريف ثابت ميكائيليس (K_m) . وبالتالي يجب ان تكون القيمة الظاهرية لثابت ميكائيليس

(apparent K_m) بوجود المثبط اعلى من القيمة الفعلية بغيابه . والفرق في الحقيقة هو دالة للتركيز الذي يتم اختياره من المثبط [I] ولثابت انحلال معقد الانزيم - المثبط (K_i) :

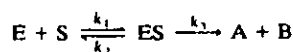
$$(1 + \frac{[I]}{K_i}) \times \text{الميل (بغيا ب المثبط)} = \text{الميل (التفاعل المثبط)} \quad (6 - 9)$$

وهناك نوعان اخران شائعان من انواع التثبيط العكسي ، ويعرفان بالتثبيط غير التنافسي (uncompetitive inhibition) والتثبيط اللاتنافسي (non - competitive inhibition) على التوالي . فالمثبطات غير التنافسية لا ترتبط مع الانزيم ، بل بدلا من ذلك تتحد مع معقد الانزيم - المادة المتفاعلة مكونة معقدا ثلاثيا (ESI) لا يتحطم لإعطاء المواد الناتجة في التفاعل A و B :

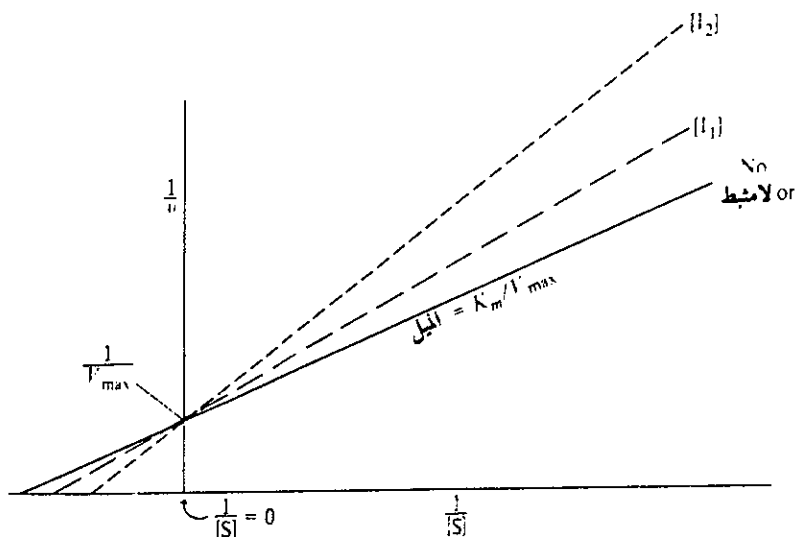


وهذا يوقف عمل جزء من الانزيم مؤقتاً ، وتعطي المثبطات من هذا النوع رسوم لينوفير - بيرك البيانية التي تظهر فيها الخطوط التي يتم الحصول عليها بوجود المثبط موازية ، الى تلك التي يتم الحصول عليها في غياب المثبط . وهذا يوحي بان قيم ثابت ميكائيليس للجزيئات القادرة هي نفسها كما لو كان المثبط غائبا . غير انه بسبب وجود جزيئات انزيم نشيطة اقل ، تنقص سرعة تكوين النواتج A و B كلما ازداد تركيز المثبط .

وترتبط المثبطات اللاتنافسية بطريقة يتكون معها معقد الانزيم - المادة المتفاعلة ببطء اكبر او ، بطريقة مغايرة ، عند تكوين هذا المعقد فانه يتحطم ليعطي النواتج بسرعة اقل :



(يكون كلا من k_1 و k_3 او احدهما اقل بوجود المثبط)



شكل ٦-٧

رسوم لينويفر - بيرك البيانية موضحة تأثير زيادة تراكيز المثبط التنافسي $[I]$. لا تكون جميع جزيئات الانزيم متوافرة للمادة المتفاعلة ذلك لان المواقع النشطة لبعضها تكون مقفلة بجزيئات خاملة. ويعطي ميل الخطوط بالعلاقة $\times (1 + [I]/K_i)$ (K_m/V_{max}) . بالنسبة للخط المتواصل $[I] = 0$ فان الميل هو K_m/V_{max} (كما في الشكل ٦-٦). وعند اضافة كمية كبيرة فائضة من المادة المتفاعلة، $[S]$ $\leftarrow$ ما لا نهاية او $1/[S] \leftarrow 0$ صفر، يبين الرسم البياني، انه تحت هذا الظرف لا يؤثر المثبط في سرعة التفاعل (I/V_{max} هي نفسها للتراكيز المختلفة من المثبط $[I_1]$ ، $[I_2]$... الخ) مما يدل على ان جميع جزيئات الانزيم متوافرة للتفاعل وتعمل بشكل طبيعي.

وفي العادة يكون مكان الارتباط غير ذلك الذي ترتبط به المادة المتفاعلة على سطح الانزيم. ان خطوط الارتداد للينويفر - بيرك بوجود المثبط ذات ميل اعلى من خط التفاعل غير المثبط.

وبإمكاننا ان نوضح ان جميع التفاعلات العكسية المتضمنة للمثبطات يمكن في أبسط صورها تمثيلها بالمعادلة:

$$(٦ - ١٠) \quad \frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{max}} (1 + A) \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{max}} (1 + B)$$

حيث يمكن ان تكون A و B صفرا او $[I]/K_i$

(أ) عندما يكون كلا من A و B صفرا ترجع المعادلة الى الشكل البسيط للمعادلة (٦-٨) اذا كان كل من A و B صفرا فان من الواضح ان المثبط غير ممثل في المعادلة).

(ب) عندما تكون $A = [I]/K_i$ و $B = 0$ صفرا فاننا نحصل على معادلة للتثبيط التنافسي، ويكون ميل خط لينوفير - بيرك اكبر من ذلك بوجود المثبط بعامل مقداره $(1 + [I]/K_i)$

(ج) بالنسبة للتثبيط غير التنافسي فان $A = 0$ صفرا و $B = K_i / [I]$ اما

(د) بالنسبة للتثبيط اللاتنافسي فان كلا من A و $B = [I]/K_i$.

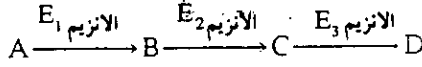
وبشكل واضح، فان التجارب التي تمكننا من انتاج رسوم لينوفير - بيرك البيانية تعطينا ايضا الدليل حول الطريقة المحتملة التي يؤثر بها مثبط معين على نظام انزيمي. وعلى اية حال، يجب ان نؤكد هنا أن تعقيدات عديدة قد تنشأ وان الشكل المبسط المعطى هنا بعيد عن الدقة المتناهية. ويمكن مقارنة ثوابت ميكائيليس الظاهرية (كما تحدد من الحالة حيث $\frac{1}{2} V_{max} = [S]$ للتفاعلات المثبطة) بالقيم الفعلية لـ K_m التي يتم الحصول عليها في التفاعلات التي لا مثبط فيها. ان مقارنة ميول خطوط الارتداد وتقاطعاتها المختلفة يسمح بتحديد قيم K_m و V_{max} و K_i .

كما هي الحال في التفاعلات الكيميائية العكسية، تميل التفاعلات العكسية المحفوزة بالانزيمات المعزولة الى الاتجاه نحو حالة من الاتزان . بيد انه في الخلية الحية، وبخلاف معظم التفاعلات التي تتم في الانابيب، تميل المجموعة الاجمالية للتفاعلات الكيميائية الى الحدوث على سرعة ثابتة تقريبا، ذلك انه من الضروري للخلية ان تحافظ على عدد من العمليات المتكاملة طيلة فترة حياتها. غير ان انجاز العمل يتناقض مع اقامة حالة عامة من الاتزان . اذ انه عند حالة الاتزان لا ينجز اي عمل مفيد كما انه لا يكون هناك اي تكوين صاف للنواتج من المواد المتفاعلة .

والذي يحدث فعلا داخل جسم الكائن الحي (*in vivo*) ان العديد (وليس جميع) من التفاعلات الانزيمية مرتبطة بسلاسل بحيث ان واحدا او اكثر من المواد الناتجة للتفاعل الاول تصبح مواد متفاعلة للتفاعل التالي . وبشكل واضح ، فان ازالة نواتج التفاعل الاول يمنع وجود اتزان حتى لو أن تراكيز المواد المتفاعلة والناتجة في الخليط لا تكاد تبتعد في حالات كثيرة عن التراكيز التي تؤدي الى الاتزان تحت الظروف نفسها . وهذا صحيح بالنسبة لجميع التفاعلات الاخرى في السلسلة . ان نظام الحالة الثابتة هذه يشبه بعض خطوط مجمع صناعي ، حيث تحدث كل خطوة بسرعة يحكمها توفير المواد المتفاعلة الملائمة وكذلك ازالة المواد الناتجة عن طريق تدخل التفاعل التالي في السلسلة . وهذا الاعتماد المتبادل للتفاعلات يضمن ان جميع السلسلة او الحلقة تستقر عند مستوى ثابت من الاداء ما لم تعكّر ذلك ، بطريقة ما ، عوامل إضافية أو خارجية (انظر الفصل الثالث عشر) .

ان السرعة التي تتحول بها المواد المتفاعلة الى مواد ناتجة ستكون مختلفة في كل خطوة في السلسلة ، وسوف تعتمد ليس على تراكيز المواد المتفاعلة فحسب بل على

كمية الانزيمات المشاركة وتأثيراتها. وعليه، ففي السلسلة:



فان انزيما واحدا، (ولنفترض على سبيل المثال، الانزيم E_2) يعمل ببطء او يكون بكمية اقل بالمقارنة مع الانزيمات المجاورة، ينظم السرعة التي تعمل فيها السلسلة بكاملها. وفي هذا الوضع فقد يزود الانزيم E_1 الكثير من B لعمل الانزيم E_2 بحيث ان الانزيم E_2 قد يتحول بكامله تقريبا الى المعقد B - E_2 . ولذلك سيعمل الانزيم E_2 بسرعه القصوى. وبغض النظر عن السرعة التي يستطيع الانزيم E_3 العمل فيها خارج جسم الكائن الحي (*in vitro*)، فانه لا يستطيع، عندما يكون جزء من مثل هذه السلسلة، قادرا على العمل بسرعة اكبر من تلك التي يزود بها الانزيم المادة المتفاعلة C. وعليه فان الانزيم E_2 سوف يعمل كابحا او محددا للخطى (pacemaker) ليحدد السرعة التي يتكون بها D من A.

ان احدى اهم الخصائص الرئيسية للخلايا الحية قدرتها على تنظيم نشاطاتها وفقا للظروف، ولنفترض على سبيل المثال ان الخلية بحاجة الى مقدار معين من مادة ايضية معينة (D). فمن الواضح - وللوصول الى الكفاية المثلى -، عدم وجود فائض او نقصان من (D) في الخلية.

ومن الناحية العملية، هناك طرق عديدة يمكن بواسطتها تنظيم مستوى المادة (D). وفي بعض الاحيان، يعتمد انزيم لاحق في السلسلة (الانزيم E_3 على سبيل المثال) على عامل مرافق يحتاج اليه الانزيم E_1 ايضا. ان التنافس على مقدار محدد من العوامل المرافقة يستطيع ان يحدد ايضا سرعة تكوين D. ومن العوامل المرافقة التي غالبا ما تحدد سرعة التفاعل NAD و ATP.

وهناك طريقة اخرى يمكن تنظيم مستوى D بواسطتها تقدم مفهومها جديدا وهو التثبيط الالوستيري او تنشيط الانزيم. ويوضح الشكل (٨-٦) مبدأ العمل

الآلوسيري . تشكل المادة المثبطة اتحادا هشا مع الانزيم في موقع غير ذلك الذي تشغله المادة المتفاعلة الطبيعية . ويؤدي هذا الارتباط المهلهل الى تغيير في شكل او تشكيل (conformation) الانزيم مما يجعل من الصعب على المادة الطبيعية ان تدخل بشكل ملائم في الموقع النشط . وعندما يقل تركيز المادة المثبطة كنتيجة للنشاط الايضى ، تميل جزيئات المثبط أو المعدل (modulator) المرتبطة ارتباطاً مهلهلاً الى اخلاء سطح الانزيم مما يمكن الانزيم العودة الى شكل اكثر ملائمة للتفاعل مع المادة الطبيعية ، وهكذا اذا ما تكون ناتج D في سلسلة من التفاعلات بشكل اسرع مما نحتاج اليه فانه يميل الى التجمع . وكنتيجة لتجمعه ، فان عددا اكبر من جزيئات انزيم ما في السلسلة تلك التي تؤدي الى تكوينه ، تصبح اقل نشاطا او يتم اخادها . وعليه فان تثبيطا راجعا (feedback inhibition) يمنع التزويد بـ D مما يؤدي الى الاقلال في تركيزها . وسيتم التطرق الى امثلة من عملية التنظيم الذاتي الهامة هذه في الاجزاء (١٣-١٥) و(١٤-١٥) .

ومن ناحية عملية ، تكون الانزيمات الآلوسيرية عادة اكثر تعقيدا من المثال الموضح في الشكل (٦-٨) . ذلك لانها تحتوي في الغالب على وحدتين فرعيتين او اكثر . ويعتقد ان لهذه المعقدات عديدة الجزيئات مواقع ارتباط عديدة ، يكون احدها او اكثر متخصصا بالمادة المتفاعلة في حين تكون الاخرى للمواد المعدلة . وهذه الاخيرة تنشط او تثبط معقد الانزيم عن طريق تغيير شكل المراكز النشطة الرئيسية .

وثمة طريقة اخرى تستطيع بواسطتها كمية المادة D ان تؤثر في السرعة التي تعمل فيها جميع تفاعلات السلسلة . وتعرف هذه الطريقة بكبح الانزيمات (enzyme repression) . وفي هذه الحالة لا تؤثر المادة في السرعة التي يعمل بها الانزيم ، بل في سرعة بناء احد انزيمات السلسلة . وهناك احتمال اخير ، ممثل بكثير من الامثلة المعروفة ، وهو ان نقصان D قد يؤدي بشكل غير مباشر الى بناء المزيد من

D عن طريق بدء تكوين جديد لواحد او اكثر من الانزيمات الداخلة في بنائه . وعندما يحصل هذا فان العملية تسمى بالحث الانزيمي (enzyme induction) او بناء الانزيم التكيفي .

٦ - ١٠ الايونات غير العضوية والجزيئات العضوية الصغيرة كموامل مرافقة للانزيمات

(Inorganic ions and small organic molecules as enzyme cofactors)

تقوم العوامل المرافقة بانواعها المختلفة بدور اساسي في العديد من التفاعلات التي تحفزها الانزيمات . ولقد تم اكتشافها للمرة الاولى في عام ١٩٠٥ عندما اوضح أ. هاردن (A. Harden) و.و. يونغ (W. Young) ان مستخلص الخميرة الذي تمت ديلزته لا يخمر السكاكر، غير ان المستخلص الذي لم تتم ديلزته - او المستخلص الذي تعرض للديلزة ثم اضيف اليه بعض المادة التي تركت غشاء الديلزة - يستطيع تخمير السكاكر بشكل نشط . ولقد وجد ان هذه العوامل المرافقة التي ازيلت من الانزيمات بفعل الديلزة ذات وزن جزيئي صغير نسبيا . وفي حالة مستخلص الخميرة، ثبت اخيرا ان NAD هو احد هذه العوامل وان ايونات المغنيسيوم هو عامل آخر . ومن المعروف حاليا ان العديد من التفاعلات المحفزة بالانزيمات تتطلب مشاركة الايونات غير العضوية او الجزيئات العضوية التي اذا ما قورنت بالانزيمات فانها ذات وزن جزيئي صغير نسبيا .

ويمتلك العديد من الانزيمات بعض المعادن الموجبة الشحنة كموامل مساعدة، فالمغنيسيوم والحديد والكالسيوم والمنغنيز والنحاس والزنك جميعها امثلة هامة . وعند غياب بعض هذه الايونات، فان امراض النقص تحدث في جميع انواع الكائنات الحية ولكنها كثيرا ما يمكن علاجها باضافة الايون الموجب الناقص الى الغذاء او بيئة النمو . وآثار العناصر (trace elements) هي العناصر التي يحتاجها الجسم بكميات قليلة للسبب المذكور اعلاه .

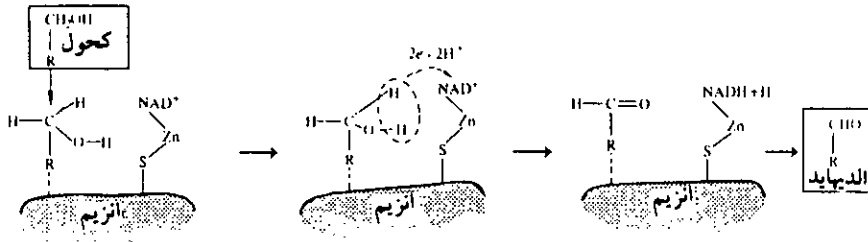
وتستطيع الايونات غير العضوية المشاركة في التفاعلات الانزيمية في عدد من الطرق المختلفة . وقد يكون الايون الموجب احيانا جزءا مكملًا للانزيم ، وعليه فان الانزيم المؤكسد لحامض الاسكوربيك (ascorbic acid oxidase) والانزيم المؤكسد للسيتوكروم (cytochrome oxidase) (الجزء ٨-٧) مثالان لمجموعات من الانزيمات التي تعد بروتينات تحتوي على النحاس . وهناك انزيمات اخرى هي بروتينات تحتوي على الحديد في مجموعة الهيم (على سبيل المثال انزيم البيرأوكسيداز) ، (الجزء ٦-٦) ، في حين ان هناك انزيمات هي بروتينات تحتوي على حديد غير هيمي . وانزيمات النيتروجيناز (nitrogenase) والانزيم المختزل للنترات (nitrate reductase) يحتويان على الموليبدنم (molybdenum) (الجزء ١٥-١) .

وهناك الاحتمال الثاني هو ان الايون الموجب جزء هام من تركيب العامل المرافق . ومن الامثلة الهامة الكوبالت (cobalt) الموجود في جزيء فيتامين ب ١٢ . والدور الثالث للأيونات المعدنية هو المساعدة في ارتباط الانزيم بالعامل المرافق ، او المادة المتفاعلة بالانزيم او المادة المتفاعلة بالعامل المرافق . ويؤكد هذا الارتباط ان المكونات المختلفة للتفاعل الانزيمي تتجه اتجاها صحيحا بالنسبة لبعضها بعضا ، ويعطينا دور الزنك في تفاعل انزيم الكحول دي هيدروجيناز مثالا على ذلك (الشكل ٦-٩) . ويشتمل دور ايونات الزنك الظاهري على ارتباط الـ NAD^+ مع سطح الانزيم عن طريق روابط تشتمل على مجموعات السلفهايدريل في جذور السيستين .

هناك طريقة رابعة تساعد بها المعادن في عمل الانزيم عن طريق المساعدة في ثبات الشكل الثلاثي الابعاد للابوانزيم . ويعطينا انزيم الاميليز الذي تنتجه الغدد اللعابية في الفقاريات مثالا على ذلك . فالاميليز الموجود في اللعاب هو بروتين معدني (metalloprotein) ، ويحتوي كل جزء من هذا الانزيم على ايون كالسيوم . واذا ما ازيل الكالسيوم بفعل العوامل الكلايية (chelating agents) ، فان النشاط

الانزيمي لا يتضرر مباشرة، غير انه يخمد بسهولة اكثر بواسطة الانزيمات المحللة للبروتينات. والاميليز ايضا، مثال على الانزيم الذي يحتاج الى ايون سالب ليعمل عملا مؤثرا. فاذا ما ازيلت ايونات الكلور بواسطة الديلزة، فان انزيم الاميليز لا يستمر في التحليل المائي للجلايكوجين والنشاء الى المالتوز.

والعوامل المرافقة مواد عضوية ذات وزن جزيئي منخفض نسبيا، وهي ضرورية لعمل الانزيم. وكما لاحظنا في الجزء (٦-١) فانه لا يوجد فاصل واضح بين العوامل المرافقة المرتبطة بثبات مع الانزيمات كمجموعات ملحقة، وبين العوامل المرافقة المرتبطة ارتباطا هشا تلك التي يمكن ازلتها عادة بواسطة الديلزة. وفي كلتا الحالتين فان العامل المرافق العضوي او جزء منه لا يتم بناؤه احيانا في بعض انواع الحيوانات (هناك فروق معروفة بين الانواع) ولذلك يجب توفيره في الغذاء. ومن الامثلة على ذلك الثيامين (thiamine) والرايبوفلافين (riboflavin). ويجب للضرورة ان تكون النباتات قادرة على بناء جميع العوامل المرافقة العضوية التي تحتاجها، غير ان بعض الكائنات الحية الدقيقة تحتاج لان تزود بعوامل مرافقة خارجية.



شكل ٦ - ٩

عمل انزيم الكحول دي هيدروجينيز

ومن ناحية تاريخية، فان عاملا لمنع البلاجرا (pellagra - preventive factor) تم تمييزه وتصنيفه على انه احد الفيتامينات المنتمية الى مجموعة B القابلة

للذوبان في الماء . ومن المعروف الان ان الفيتامين المضاد للبلاجرأ هو النيكوتيناميد (nicotinamide) وهو جزء من الجزيء NAD . وبشكل مماثل نوعا فلقد ثبت ان الفيتامين المضاد للبرى برى هو الثيامين وهو جزء ضروري من الثيامين ثنائي الفوسفات وهو عامل مرافق هام في عملية الازالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل (الجزءان ٩-٦ و ١١-٨) . ولقد ثبت ان فيتامين ب١ هو الرايوفلافين، وهو الجزء الملحق في عدة انزيمات، يدخل في تفاعلات الاكسدة والاختزال (الجزء ٥-٤) . ان هذه الفيتامينات وغيرها من بعض الفيتامينات الشائعة موجودة في الجدول (٦-٤) . ويوضح الجدول مرافقات الانزيمات التي تحتويها الامراض والاعراض التي قد تنشأ في مختلف انواع الحيوانات اذا كانت كمية الفيتامين غير كافية في الغذاء او كانت الكمية التي تنتجها الكائنات الدقيقة الحية في الاحشاء غير كافية .

١١-٦ طيف امتصاص النيكوتيناميد ادينين ثنائي النيوكليوتيد واستعماله في دراسة بعض التفاعلات الانزيمية .

(The absorption spectrum of NAD and its use in the study of some enzymic reactions)

سوف نتذكر (الاجزاء ٥-٢ و ٦-٤ و ١٠-٦) ان NAD و NADP هما عاملان مرافقان اساسيان في عدد من تفاعلات الاكسدة والاختزال الهامة التي تحفزها الانزيمات . وفي غياب نيوكليوتيد البيريدين الملائم فان التفاعل لا يستمر الى درجة محدودة . وفي الانظمة المعزولة خارج جسم الكائن الحي حيث يتأكسد AH_2 الى A فانه من المحتمل اضافة مقدار معين من NAD^+ وتحديد السرعة التي يختزل بها الى NADH . وعلى العكس من ذلك طبعا ففي التفاعلات التي يتم اختزال B فيها الى BH_2 فمن المحتمل ان نضيف NADH وان نحدد سرعة اكسدته الى NAD^+ . ويمكن تطبيق نفس هذه التعليقات على $NAD^+ / NADPH$ في التفاعلات التي ترتبط فيها الانزيمات بهذه النيوكليوتيدات .

بعض الفيتامينات ومصادرها واعراض نقصها ومرافقات الانزيمات او الانظمة البيولوجية الاخرى التي تشتمل عليها

مرافق الانزيم أو الوظيفة	المرض أو الاعراض	المصدر أو التعليل	الفيتامين
NADP , NAD	الاسهال	البلاجرأ، التهاب الجلد، الاسهال	النيكوتين اميد
الثيامين ثنائي الفوسفات	التهاب الاعصاب	البري بري، انحلال العضلات،	النياسين
البيريدوكسال فوسفات	عدم القدرة على النمو في	التهاب الاعصاب	الثيامين (ب _١)
والبيريدوكسامين فوسفات	الجزء، الانيميا (فقر الدم)	التهاب الاعصاب	البيريدوكسين (ب _٦)
ايض C ₁	الانيميا الخبيثة	تصنعه فقط الكائنات الدقيقة الحية، واسب المجاري	كوبالامين (ب _{١٢})
FAD, FMN	لسان ارجواني اللون	الكبد، الحليب، البيض،	الرايبوفلافين (ب _٢)

الفيتامين	المصدر أو النماثل	المرض أو الاعراض	مراقب الانزيم أو الوظيفة
البانتوثينيت	الحليب، البيض، الخميرة	عدم القدرة على النمو في الجرذ	مراقب انزيم أ، البروتين حامل الاسيل ليوباميد
ليوبيت	الكبد		حامض رباعي الميدروفوليت
حامض الفوليك	ورق السبانخ، قمصته فلورا الاحشاء	عدم القدرة على النمو والانيما	غير واضح، يدخل في تفاعلات
حامض الاسكوربيك اليساري (فيتامين جـ)	فواكه الحمضيات، البطاطا	الاسقربوط، لثة نازفة يحق بناء الكولاجين (فيتامين فقط في الرئيسيات وخنزير غينيا)	الاختزال والاكسدة عملية الابصار، بناء الكوندرويتين سلفات
فيتامين أ	الكاروتينيدات في الاوراق الخضراء للمخضروات	المسمى الليلي، النمو السيء، المعقم في المذكور	تنظيم ايض الكالسيوم غير واضح، ايض الاحماض الدهنية غير المشبعة
فيتامين د	زيت كبد السمك	الكساح، تكوين عظام سيء	
فيتامين هـ	زيت بذور النبات	المعقم في الجرذ، نقص العضلات في الارانب	

مرافق الانزيم أو الوظيفة	المرض أو الاعراض	المصدر أو التعليق	الفيتامين
يلعب دورا في تجلط الدم، غير انه يوجد في النباتات ايضا. اضافة الكروموكسيل	نزف الدم	تصنعه فلورا الاحشاء	فيتامين ك
	التهاب الجلد والشلل في الجرد	مع البيض، الحميرة	البيوتين

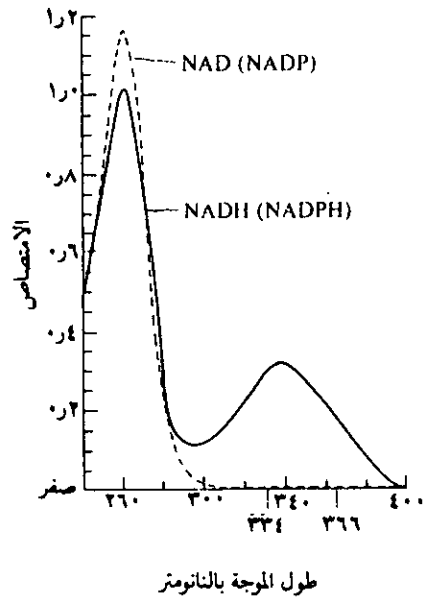
ولكل من NAD و NADP طيف امتصاص مختلف لكل من الشكليين :
 المؤكسد والمختزل . ويوفر هذا الاختلاف طريقة ممتازة لمتابعة التسلسل الزمني لبعض
 التفاعلات المرتبطة ببيوكليوتيدات البيريدين . ويحصل الامتصاص في المنطقة فوق
 البنفسجية من الطيف في المستوى بين ٢٣٠ الى ٤٠٠ نانومتر . ولذا، يمكن قياسه
 باستخدام السبكتروفوتوميتر فوق البنفسجي و (cuvettes) من الكوارتز . وبين
 الشكل (٦-١٠) طيف الامتصاص لكل من NAD⁺ و NADH حيث رسم
 الامتصاص بيانيا مقابل طول الموجه بالنانومترات . ومن الواضح ان اعلى امتصاص
 يحصل تقريبا عند اطوال الموجات ٢٦٠ و ٣٤٠ نانومتر . وتكون القمة عند الموجة
 ٢٦٠ نانومتر بسبب امتصاص نظام حلقة الاديئين . ولهذه الحلقة نفس التركيب في
 الشكليين المؤكسد والمختزل للنيوكليوتيد ويتغير امتصاصها قليلا عندما يتحول NAD⁺
 الى NADH . على اية حال، يعزى الامتصاص عند ٣٤٠ نانومتر الى نظام حلقة
 البيريدين المسؤول عن نقل الالكترونات (الجزء ٥-٢) . ويزداد الامتصاص عند هذه
 النقطة بسرعة عندما يتغير NAD⁺ الى NADH . وبالتالي فان التغير في الكثافة
 الضوئية عند ٣٤٠ نانومتر يعكس المدى الذي اختزل اليه NAD⁺ اثناء تفاعل
 كتفاعل :



او



ويمكن دراسة التفاعلات التي يحفزها NADH و NADP⁺ او NADPH بالطريقة نفسها .



شكل ٦ - ١٠

طيف الامتصاص فوق البنفسجي لـ NAD و NADP المؤكسد والمختزل.

الفصل السابع

علم الطاقة الحيوية

Bioenergetics

٧ - ١ الطاقة للخلية الحية (Energy for the living cell)

عندما ينتهي اللاعب الرياضى من سباق قصير فقد يقول وبلهجة شبه عامية انه استهلك قدرا كبيرا من الطاقة وفي الواقع انه لم يفعل شيئا من هذا القبيل ، لقد قامت عضلاته بتحويل مركبات كيميائية معينة الى العديد من النواتج ضمن تفاعلات تحرر الطاقة . وتستغل هذه الطاقة بعد ذلك في انجاز عمل ، فهي التي تؤدي الى انقباض عضلاته وانبساطها وبذلك تدفعه قدما ، واثناء ادائه للتمرين يصبح حاميا . وهو اثناء حركته يحرك الهواء ايضا كما تنتج اقدامه حرارة احتكاك حيث تضغط على الارض . وواقع الامر ان الطاقة لم تستهلك - بمعنى انها قد تحطمت - غير ان الطاقة التي كانت جزءا لا يتجزأ من جزيئات معينة قد تحولت الى عديد من الاشكال الاخرى للطاقة .

وقبل التمرين ، يحتاج اللاعب الرياضى الى ان يجهز عضلاته بمواد مزودة للطاقة ، ومن المحتمل ان تكون شهيته جيدة . وثمة حاجة لمصدر من الطاقة لتمكين انسجة جسمه من انجاز عمليات اخرى عديدة تتضمن النمو ، كما تتضمن اصلاح الانسجة وضخ مواد معينة عبر اغشية الخلية .

والطعام بشكل غير مباشر هو الوقود الذي يقود آلية معقدة وفعالة . وتصف الفصول اللاحقة كيفية اشتقاق الطاقة المفيدة بواسطة الخلايا الحية من مواد كيميائية

كالكواكبر والدهون، وكيفية تسخير هذه الطاقة لانجاز اعمال متعددة الانواع. ان اشكال العمل العديدة هذه تلك التي تتم في الخلية (او الكائن الحي) تشكل في مجموعها ما يسمى بالحياة "living" او الكينونة على قيد الحياة "being alive". ويبحث نظام الديناميكا الحرارية (thermodynamics) في اشياء كالطاقة والحرارة والعمل وبالتالي فانه يعطي تفسيرات للعديد من العمليات المتعلقة بالطاقة التي تتم في الخلايا. وفي هذا الكتاب قُصد أن يكون المنحى غير رياضي (non-mathematical)، وحتى لو كان ذلك على حساب التوضيح بالدقة. ونتيجة المام الذين يسعون وراء المنحى الرياضى الكمي بالمظاهر النوعية للطاقة، فانه سيكون في وسع هؤلاء ان يسيروا قدما نحو معالجة اشد دقة وجدية.

٧ - ٢ التحويل المتبادل للطاقة (Interconversion of energy)

لقد تم وصف العداء بانه يحول الطاقة الكيميائية الى طاقة ميكانيكية تتمثل بانقباض العضلات. ان تحول الطاقة من شكل الى آخر يتم في العالم غير الحي وفي جميع الانظمة الحية. ويمكن ان توجد امثلة تتضمن عدة انواع من الطاقة. ويمكن ان تتغير الطاقة الكيميائية الى الطاقة الحرارية او الكهربائية او الضوئية، وقد تتغير الى طاقة اسموزية ايضا. وقد تتحول الطاقة الضوئية الى طاقة كهربائية او كيميائية. وبشكل مماثل قد تتحول الطاقة الكهربائية الى طاقة كيميائية. وكلما تم التحويل المتبادل لشكلين من اشكال الطاقة فإنه يتم وفقاً لمتطلبات القانون الاول للديناميكا الحرارية (وهو أن الطاقة لا يمكن ان تخلق او تفتنى). ومضمون القانون انه عندما ينقص شكل معين من اشكال الطاقة، فان هذا يعوض تماما بزيادة مكافئة في كمية الاشكال الاخرى. ولقد كان اول من صاغ مبدأ الحفاظ على الطاقة ف. مير (V. Mayer) في عام ١٨٤١ نتيجة لدراسة تحولات الطاقة في العالم غير الحي، غير انه يمكن تطبيقها بقدر مساو على الانظمة الحية.

تتم اكثر تحولات الطاقة اهمية عندما تصل الطاقة الضوئية الى ورقة نبات . وهذه هي عملية التركيب الضوئي التي يختزل فيها ثاني اكسيد الكربون مع انتاج أولي للسكر . ولقد تم تقدير كمية ثاني اكسيد الكربون المختزل بها يزيد على ١٠٠ طن في السنة (حوالي ١٠٪ فقط منها بواسطة نباتات اليابسة) ، وعليه ، فان الطاقة الضوئية المتحولة الى طاقة كيميائية تمثل ما بين $\frac{1}{11}$ و $\frac{1}{10}$ من مجموع الطاقة الشمسية المصطدمة بالارض . وفي الواقع ، فان حوالي $\frac{1}{10}$ فقط من الطاقة الضوئية الساقطة على معظم النباتات تثير فعلا الكترونات الكلوروفيل - العملية التي تؤدي بالتالي الى اختزال ثاني اكسيد الكربون (الفصل الرابع عشر) - اما بقية الضوء الساقط فهي اما ان تنعكس او تتحول الى حرارة اذا امتصتها الورقة .

وفي الوقت المناسب فان الكربوهيدرات التي تبنى بعملية التركيب الضوئي يتم تحطيمها بواسطة النبات او بواسطة حيوان يتغذى عليها . وهذا الفقدان للطاقة الكامنة (potential energy) - في الكربوهيدرات نتيجة اكسبتها - يمكن ان يستخدم بحيث يزيد بعضها من الطاقة الكامنة لبعض المركبات الاخرى . وسنأخذ فيما بعد بعين الاعتبار الطريقة التي تؤثر في هذا الاستخدام (الجزء ٧-٤) . وعلاوة على ذلك ، فان بعض طاقة الاكسدة تتبدد على شكل حرارة في حين يفقد بعضها على شكل طاقة مقترنة بالحركة العشوائية لجزيئات ثاني اكسيد الكربون والماء المتكونة نتيجة عملية الاكسدة (طاقة الانتروبيا) .

ولمّا كانت تحولات الطاقة تتم دونما كسب او فقدان اجمالي للطاقة ، فانه يوجد تكافؤ مطابق (exact equivalence) بين اشكال الطاقة المختلفة . وهذا يعني وجود نسبة تبادل (exchange rate) دقيقة وثابتة بين ضروب الطاقة المختلفة . وعلى سبيل المثال ، فان الحرارة الناتجة عن تيار كهربائي مقداره ١ من الامبيرات عند فرق جهد مقداره ٧ فولت لثانية واحدة تكافيء ١٧ جول . وان ١٨ جول تكافيء ١ كالوري .

وعندما يختفي شكل من اشكال الطاقة فانه كثيرا ما يحل محله شكلان او اكثر من الطاقة كما لاحظنا في المثال في الفقرة السابقة. لذلك فمن المناسب ان نعبر عن جميع اشكال الطاقة هذه بنفس تعابير وحدات الطاقة. وفي الكيمياء الحيوية، كثيرا ما تختار وحدة الجول (Joule; J) أو الكيلوجول (Kilojoule; KJ) وهذه الأخيرة تساوي ١٠٠٠ جول. وسيتم اتباع هذا النهج هنا بالرغم من أن معظم البيولوجيين، وحتى زمن قريب فضّلوا استخدام الكالوري (Calorie; cal). ومن ناحية عملية، يستطيع هؤلاء الذين اعتادوا على استخدام الكالوري ان يحولوا المعلومات من الجول الى الكالوري بالقسمة على ٤١٨. وهؤلاء الذين يفضلون استخدام الكالوري عليهم ان يحذروا الوقوع في خطأ خطير، فاذا ما قيل ان تغيرا في الطاقة الكيميائية قيمته (س) كالوري يتم اثناء تفاعل كيميائي، فان هذا لا يعني ان الحرارة (احد اشكال الطاقة التي لها قدرة مباشرة على احداث تغيير في درجة الحرارة) مشمولة بالضرورة، غير ان طاقة مكافئة لقيمة (س) كالوري من الحرارة تم اكتسابها او فقدانها فقط. ومن فوائد استخدام الجول بدل الكالوري كوحدة طاقة تجنب حصول مثل هذا الخطأ.

٧-٣ الطاقة الكامنة في الانظمة الفيزيائية والكيميائية

(Potential energy in physical and chemical systems)

هناك عامل ذو اهمية بالغة بالنسبة لطاقة العمليات الخلوية هو الاتجاه الذي تميل التضاعلات الكيميائية للسير فيه، كما ان وضعنا مناسباً من العالم غير الحي (الشلال) سوف يزودنا بالمبادئ التي يتضمنها ذلك. فالمياه الساكنة لا تستطيع ان تحرك عجلة مياه غير انه اذا سمح للمياه بالتدفق بانحدار، فانه يمكن استخدام طاقة المياه المتحركة بحيث انها تعمل على تحريك العجلة الى اسفل الشلال. وكلما كانت المسافة التي يسقط بها الماء اكبر، كلما كانت الطاقة التي تستخدمها عجلة المياه اكبر. وهكذا فان الطاقة التي تستطيع ان تعطيها وحدة كمية من الماء لانجاز عمل ما تعتمد على الارتفاع البدائي للماء بالنسبة للعجلة الموضوعة عند قاعدة الشلال.

وبشكل واضح فان هناك حركة تلقائية للماء باتجاه الانحدار، غير ان الماء لا يتحرك تلقائيا بالاتجاه المعاكس، وهكذا يمكن استخدام آلة ملائمة تتحرك نتيجة تزويدها بالطاقة الخارجية لضخ المياه الى اعلى. ان سقوط الماء عملية منتجة للطاقة لان الماء يفقد طاقة كامنة اثناء حركته من مستوى عال الى مستوى منخفض. ان اية عملية، كيميائية كانت ام فيزيائية، ينتج عنها اكتساب البيئة المحيطة للطاقة تسمى عملية منتجة للطاقة (exergonic process) وبمعنى آخر يصبح النظام او المادة اقل طاقة. ويمكن استخدام الطاقة التي تزودها العملية المنتجة للطاقة لتدفع عملية مستهلكة للطاقة (endergonic process) طالما توافرت آلية ملائمة، غير ان استخدام الطاقة لا يمكن ان يكون ذات كفاية تصل الى ١٠٠٪، وفي غياب هذه الآلية لا تستخدم الطاقة بل تتبدد عادة على هيئة حرارة.

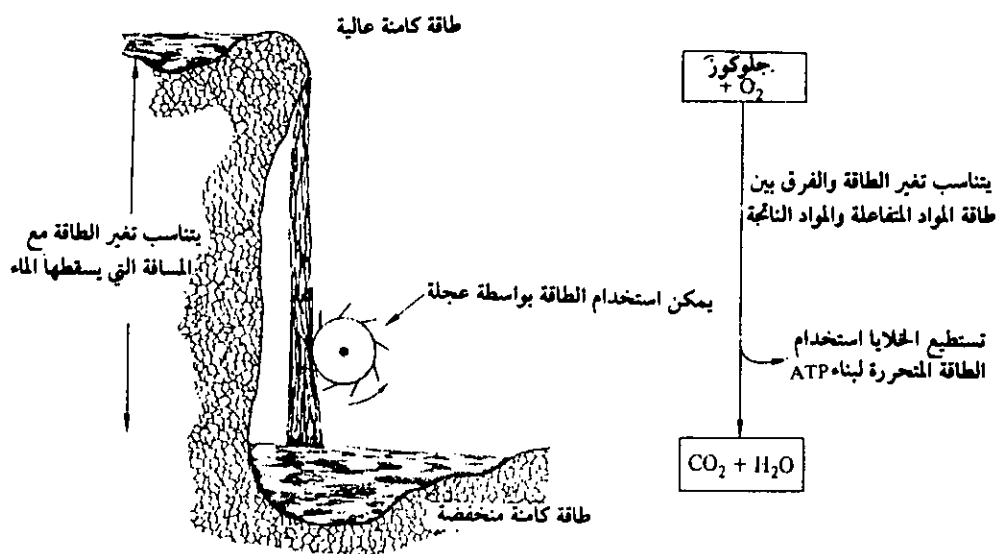
وبشكل دقيق، فانه يمكن تطبيق القول نفسه على العمليات الكيميائية كما هي الحال بالنسبة للعمليات الفيزيائية. فعند حدوث أي تفاعل كيميائي تتعوض الطاقة الكامنة للمواد المتفاعلة بالطاقة الكامنة للمواد الناتجة، ويمثل الفرق بين هذين المستويين من الطاقة، كمية الطاقة المتحررة (او الممتصة) في التفاعل. وهكذا، فعندما يتأكسد الجلوكوز الى ثاني اكسيد الكربون والماء، تتحرر الطاقة من جزيئات الجلوكوز. ان الطاقة الكيميائية المتأصلة في جزيء الجلوكوز هي طاقة كامنة وهي أكبر من الطاقة الكامنة لنواتج التأكسد، وبالتالي فان أكسدة الجلوكوز مشابهة لسقوط الماء من مستوى عال الى مستوى منخفض - تتحرر الطاقة التي يمكن استخدامها لانجاز عمل اذا توافرت آلية ملائمة (الشكل ٧-١).

ان التغير الحاصل في طاقة كامنة كيميائية عندما تعطي المواد المتفاعلة مواد ناتجة في تفاعل منتج للطاقة هو ذو اهمية عظمى من وجهة نظر الطاقة الحيوية لانه مقياس للكمية القصوى من الطاقة التي يوفرها التفاعل لدفع عمليات مستهلكة للطاقة في

الخلية. وبشكل مائل، عندما يكون التفاعل مستهلكا للطاقة، فإن فرق الطاقة يقيس الطاقة التي يجب تزويدها لدفع التفاعل نحو الاستمرار وهكذا يعرف الفرق في الطاقة الحرة (ΔG) بأنه الفرق بين (مجموع) الطاقة الحرة لمختلف المواد المتفاعلة ($\sum G_R$) و(مجموع) الطاقة الحرة لمختلف المواد الناتجة ($\sum G_P$):

$$\Delta G = \sum G_P - \sum G_R \quad (١ - ٧)$$

وفي المعادلة (١ - ٧) اعلاه يعني الرمز $\sum$ ببساطة «المجموع»، وهكذا فإن $\sum G_R$ في تفاعل يتضمن احتراق السكر بوجود الاكسجين يعني فقط الطاقة الحرة للسكر المتفاعل مضافا اليه الطاقة الحرة للاكسجين الداخل في التفاعل. واذا وجدت مادة



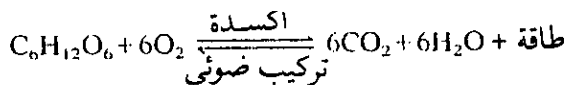
شكل ١ - ٧

يمكن استخدام الطاقة المفقودة نتيجة انحدار ماء الشلال (جهة اليسار) لانجاز عمل، كما يمكن استخدام الطاقة المتحررة من تفاعل كيميائي بواسطة الخلايا لتدفع عمليات مستهلكة للطاقة.

متفاعلة فقط فان $\sum G_R$ و G_R لها نفس المعنى بالطبع . وعمليا فان القيم المطلقة لـ $\sum G_P$ و $\sum G_R$ ذات اهمية اقل من ΔG وهي الطاقة الحرة المتحررة او الممتصة عند حدوث التفاعل . وكما ان تفاعلا ما يمكن ان يتواصل تلقائيا اذا ما كان تفاعلا منتجا للطاقة (ΔG تكون سالبة لان $\sum G_P$ اقل من $\sum G_R$)، فانه اذا كان التفاعل مستهلكا للطاقة (ΔG موجبة) فانه سوف يحدث فقط اذا ما زود بالطاقة الخارجية .

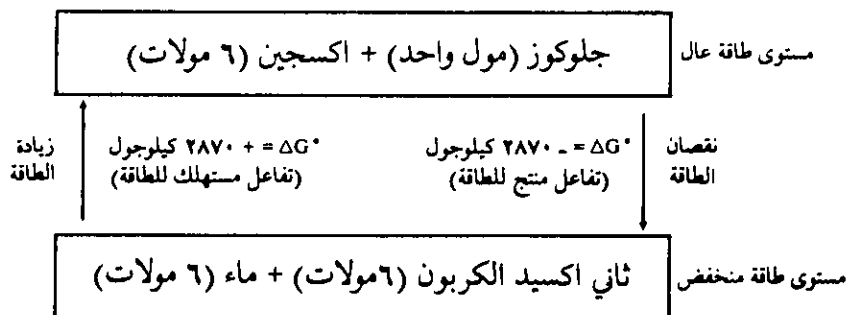
وعند مناقشة تغير الطاقة المصاحب لتفاعل كيميائي ، فانه من الضروري ان نأخذ بعين الاعتبار كتلة المواد المتفاعلة (mass of the reactants) بالاضافة الى التغير في الطاقة الكامنة . وهذا مشابه للشلال حيث يتناسب تغير الطاقة مع كل من المسافة التي يسقطها الماء ومع كمية الماء . ويمكن ان نأخذ بعين الاعتبار عامل (السعة) للتفاعلات الكيميائية وذلك باستعمال كمية تعرف بالتغير المعياري في الطاقة الحرة (ΔG°) (standard free energy change) . وهذه تتطابق مع التغير في الطاقة الحرة لتفاعل مولاري (molar reaction) . وهكذا ، فعند الاكسدة الكاملة لمول واحد من الجلوكوز (١٨٠ غم) الى ثاني اكسيد الكربون والماء فان التغير المعياري في الطاقة الحرة (ΔG°) يساوي - ٢٨٧٠ كيلوجول ، وعليه فانه اذا تمت اكسدة ٣٦٠ غم من الجلوكوز فان التغير الفعلي في الطاقة الحرة (ΔG) سوف يكون - ٥٧٤٠ كيلوجول .

ان المعادلة الاجمالية للتركيب الضوئي هي عكس تلك لأكسدة الجلوكوز:



تنطلق الطاقة الحرة في الاتجاه الامامي بفعل الاكسدة ، في حين انه في عملية التركيب الضوئي ترفع الطاقة الضوئية بشكل غير مباشر مستوى الطاقة في ثاني اكسيد الكربون والماء الى مستوى الطاقة الحرة الاعلى للجلوكوز والاكسجين . وحتى نقارن التغير في الطاقة الحرة للتفاعلين فانه ليس من الضروري معرفة تفاصيل

المسارات المفردة (والتي هي في الحقيقة مختلفة نوعا ما) لان قانون حفظ الطاقة يتطلب ان يكون الوارد من الطاقة الحرة في اتجاه ما هو ذاته المتأني عن تحرر الطاقة في الاتجاه الآخر، وهذا موضح في المخطط التالي:



ويجب ملاحظة انه بالرغم من ان اكسدة الجلوكوز تتم بشكل تلقائي (اذ ان اتجاه التغير الكيميائي هو دائما باتجاه تكوين ثاني اكسيد الكربون والماء) فمع ذلك، - كما هو معروف تماما - يبقى الجلوكوز ثابتا على الاغلب الى ما لا نهاية بوجود الاكسجين عند درجة حرارة الغرفة. ويعود السبب في هذا الى ان الاكسدة تتم بسرعة محددة اذا ما (أ) زودت الطاقة بمقدار كاف لضمان ان جزيئات كافية تتغلب على الحاجز الممثل بطاقة التنشيط (E_A) او (ب) اختزلت قيمة طاقة التنشيط بشكل فعال بوجود عامل مساعد او انزيم (انظر الجزء ٦-٦). لاحظ ان قيمة طاقة التنشيط لا تؤثر باية طريقة في قيمة ΔG لان الطاقة المزودة لدفع الجزيئات المتفاعلة فوق سنام الطاقة « energy hump » تكتسب ثانية وبالكامل عند التغلب على هذا الحاجز.

٧ - ٤ القوة الدافعة للآلة الحية (اعادة مسار التفاعلات المستهلكة للطاقة)

[The driving force of the living machine (re-routing of endergonic reactions)].

ان المعرفة الحالية للعمليات الحية وللطريقة التي يمكن تطبيق الديناميكا الحرارية الكلاسيكية عليها اظهرت عدم وجود فرق في المبدأ بين مظاهر الطاقة للحياة

وعمليات الطاقة التي تدفع الآليات غير الحية. وبشكل خاص لا داعي للاستعانة بقوة الحيوية لتفسير كيفية حدوث العمليات المستهلكة للطاقة في الانظمة الحياتية.

وكثيرا ما تكون تغيرات الطاقة واضحة في تفاعلات معينة بسبب انبعاث الحرارة. وفي بواكير تدريبننا العلمي اصبح معظمنا متأكداً من وجود التفاعلات المطلقة للحرارة « exothermic » والتفاعلات الماصة للحرارة « endothermic » ربما دون التحقق الكلي بان فقدان الطاقة او اكتسابها بواسطة الانظمة الكيميائية لا يأخذ بالضرورة شكل فقدان الحرارة او اكتسابها. وفي الكيمياء الحيوية، على اية حال، فان "تغير الطاقة" و"تغير الحرارة" نادراً ما يتطابقان بشكل تقريبي، ذلك انه يجب ان تذكر ان الحرارة مثلها مثل الشلال قادرة على انتاج عمل فقط عندما تغير جهدها، أي عندما تتدفق من الجسم الاسخن الى الجسم الابرد.

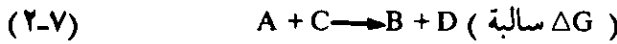
ومن الواضح، انه كلما كانت الآلة الحية تعمل غالباً على درجة حرارة ثابتة، فانها لا تندفع بحركة الطاقة الحرارية نزولاً في تدرج حراري. وبخلاف ذلك، فانها تعتمد على تدرجات في الطاقة الكيميائية الكامنة. ولما كانت التغيرات في الطاقة الكيميائية (الكامنة) تتطلب حدوث تغير في التركيب الجزيئي مما يقتضي بدوره اعادة توزيع للاكترونات المدارية، فانه يتبع ذلك وجوب اعتماد الكائنات الحية على اعادة توزيع الطاقة المقترنة مع اعادة توزيع الالكترونات. وكثيرا ما تأخذ اعادة توزيع الالكترونات شكل التدفق لاسفل في تدرج اكسدة واختزال. وفي هذه الحالات، فان طاقة الاكسدة، وبدلاً من تحريرها في شكل حرارة - كما هي الحال عند احتراق السكر او الخشب او الفحم كوقود لآلة حرارية - فانها تستخدم او تقترن بشكل فعال في عمليات مستهلكة للطاقة وبطريقة تندفع فيها هذه العمليات المتطلبة للطاقة صُعداً. وهذا النوع من الاقتران ليس فريداً بالنسبة للكيمياء الحيوية بل يمكن

استخدام الطاقة الفيزيائية كلما استخدمت رافعة السيارة (car-jack) ، فالنقص في الطاقة الكامنة الكيميائية يترجم الى زيادة في الطاقة الكامنة الفيزيائية كلما دفع البترول المحترق السيارة صُعداً.

ان احد الاسباب التي توجه بها اعمال الطاقة في الخلايا الحية بشكل فعال هو أن تغيرات الطاقة الكامنة تحدث في خطوات صغيرة محسوبة وان للخلية تنظيماً معقداً على كل من المستوى الجزيئي والمستوى الاعلى منه مما يؤكد الاقتران الفعال للطاقة . وعلى سبيل المثال ، ينتج عن اكسدة الجلوكوز في المسعر (calorimeter) في خطوة واحدة تغير حراري ، في حين ان الخلية تقسم جزئياً الجلوكوز خطوة خطوة بحيث لا يكون هناك تحرير كبير للطاقة عند اية خطوة . وعلاوة على ذلك فانه عندما تحطم الخلية الجلوكوز في خطوات فان جزءاً من الطاقة التي امكن الحصول عليها بهذا الاسلوب يبدو واضحاً على شكل حرارة لان كمية الطاقة التي انطلقت عند بعض تلك الخطوات هي بقدر يمكن معه تمريرها فوراً الى جزيئات بعض المواد القريبة ، وبذلك تزيد من امكانيتها الكامنة . وكثيراً ما تستخدم هذه الطاقة "الاسيرة" لتسيّر تفاعلات مستهلكة للطاقة شكلياً .

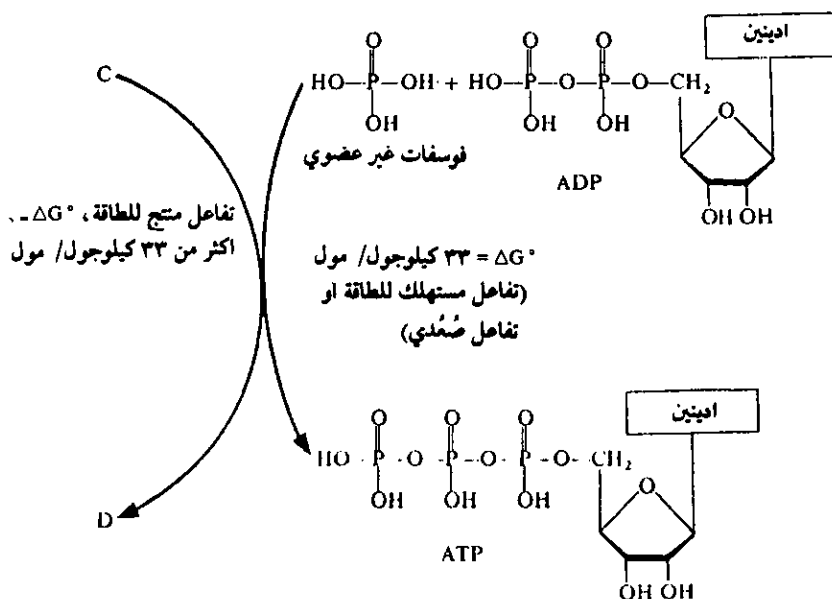
وقد استخدم التعبير "مستهلكة للطاقة شكلياً" لانه عند هذه النقطة نواجه صعوبة ذات علاقة بانتقاء الكلمات اكثر من العلاقة بآية مشكلة بيوكيميائية . ولنفترض التفاعل $A \rightarrow B$ حيث تكون B أغنى في الطاقة من A . ان تكوين B من A هو دون شك تفاعل مستهلك للطاقة ويتطلب لحدوثه تزويد بالطاقة الخارجية ، غير انه لو افترضنا ان التفاعل المنتج للطاقة $C \rightarrow D$ بدلاً من حدوثه بطريقة بسيطة او مباشرة ، يحدث بطريقة تتضمن مشاركة المادة A من التفاعل المستهلك للطاقة $A \rightarrow B$. وطالما ان

تغير الطاقة $C \rightarrow D$ اكبر من ذلك في $A \rightarrow B$ فان تفاعلا جديدا منتجا للطاقة يصبح محتملا:



وفي تفاعل مزدوج كهذا لا تتغير A الى B بنفس المفهوم الذي يتضمنه التفاعل البسيط $A \rightarrow B$ رغم ان B ما زالت تتكون من A . وحل هذا التناقض بسيط للغاية، فالتفاعل $A \rightarrow B$ تمت اعادة مساره في الواقع . ولما كنا كثيراً ما نحتاج لأن نتناول هذه التفاعلات المقترنة على حدة (يجب أن نتذكر أن التفاعل $C \rightarrow D$ قد يتم بدون وجود A ، كما هي الحال في ان الماء الساقط لا يقتضي ان يدفع عجلة مائية) فان من الملائم ان نفكر في التفاعل المباشر غير المحتمل حيويًا $A \rightarrow B$ كتفاعل مستهلك للطاقة شكلياً . ان التغير المعياري في الطاقة الحرة (ΔG°) للتفاعل المستهلك للطاقة ذو اهمية واضحة لانه يعلمنا عن ادنى مقدار من الطاقة يجب تزويده بواسطة التفاعل المنتج للطاقة والمقرن معه .

ان تكوين المادة الهامة الادينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) من المادة ذات الطاقة الاقل للادينوسين ثنائي الفوسفات (ADP) هي عملية مستهلكة للطاقة ظاهرياً والتي تستمر نتيجة الاقتران مع تغير منتج للطاقة . ويوضح الشكل ٢-٧ ارتباط ADP مع الفوسفات غير العضوي ليكون ATP في تفاعل يتطلب تزويدًا بالطاقة مقداره ٣٣ كيلوجول / مول . وهكذا يتطابق كل من ADP والفوسفات مع A في المثال المقترن اعلاه، ويتطابق ATP مع B . وفيما عدا الحالة التي تنشأ بها الطاقة من ضوء الشمس كما هي الحال في التركيب الضوئي ، فان الطاقة تشتق عادة من واحدة من عدة تفاعلات $C \rightarrow D$ منتجة للطاقة والتي تكون خطوات في عملية التنفس .



شكل ٧ - ٢

التفاعل المنتج للطاقة D $\rightarrow$ C يسير التغير $\text{ADP} + \text{Pi} \rightarrow \text{ATP}$.

٧ - ٥ الطاقة الحرة والانتالبيا والانتروپيا

(free energy, enthalpy and entropy)

أوضحنا في الجزء (٧-٤) ان مقدرة النظام الكيميائي على انجاز عمل مفيد تعتمد كثيرا على التدفق الانحداري للالكترونات. وكما ان الفرق في الجهد في حالة الماء الساقط يعتمد على الارتفاع الذي ينحدر فيه الماء، فانه في النظام الكيميائي ايضا، يكون التغير في الطاقة الحرة (ΔG) هو الفرق بين مجموع الطاقة الحرة لجميع المواد المتفاعلة (R) وذلك لمجموع النواتج (P):

$$\Delta G = \sum G_P - \sum G_R$$

والطاقة الحرة هي خاصية من خواص نظام فيزيائي تماما كما هي الحال بالنسبة للحجم والكتلة، فاذا ما تم تثبيت الحجم وبعض الظروف البيئية فانه يمكن تعريف

G بكل دقة. ان كلا من التاريخ السابق للنظام او المسار الذي يقترب فيه نظام كيميائي من الطاقة G_R من نظام آخر للطاقة G_M لا يلعب اي دور في تحديد قيمة ΔG .

ان التغير الحر في الطاقة (ΔG) هو كمية الديناميكا الحرارية ذات الهمية للبيوكيميائي للاسباب التالية:

(أ) تدل اشارته على مقدرة التفاعل النظرية على الاستمرار التلقائي. فاذا كانت الاشارة سالبة يستمر التفاعل تلقائيا، واذا كانت موجبه فلا يستطيع ذلك. وعلى اية حال فان الديناميكا الحرارية ليست معنية بالسرعة التي يحدث بها التفاعل (ان الاكسدة الهوائية للبروتين والسليولوز تفاعلات منتجة للطاقة بقوة ومع ذلك فإن كلاً من القارئ وهذا المؤلف استمرا بالبقاء الى الآن لحسن الحظ).

(ب) بالنسبة للتفاعلات المنتجة للطاقة، فان قيمة ΔG السالبة تشير الى اعلى طاقة متوافرة لانجاز عمل مفيد.

(ج) بالنسبة للتفاعلات العكسية، تتناقص القوة الدافعة ($-\Delta G$) كلما تحرك خليط المواد المتفاعلة والناجمة باتجاه الاتزان. وعند الاتزان فان $\Delta G = 0$ ، وهذا يشير الى انه ليس من المحتمل حدوث أي تغير صاف او انجاز عمل مفيد اضافي (الجزء ٧-٦).

والكمية الثانية للديناميكا الحرارية هي الطاقة الداخلية للنظام. وعندما يبقى الضغط ثابتا فانها تعرف بالانثالپيا (enthalpy)، ولعل من سوء الحظ انها تعطي الرمز H. إذ ان H، شأنها شأن الحجم والطاقة الحرة هي عمل حالة، اي ان

مقدارها يعتمد فقط على ظرف النظام وكتلته قبل التغير وبعده . لذا ، فإن التغير في الانثالبي عندما يحدث التفاعل لا يعتمد على المسار، ويسمى بـ ΔH .

والانثالبي المطلقة H هي المجموع الكلي لعوامل طاقة ذرية* ودون ذرية ، ومن ناحية اخرى فإن ΔH كمية مخبرية بسيطة وغير معقدة نسبيا ، انها حرارة التفاعل ، وهي تقاس في مسعر حراري ثابت الضغط . بيد ان كلمة تحذير تبدو ضرورية هنا ، ذلك ان ΔH هي حرارة التفاعل فحسب اذا ما بقي التفاعل غير مقترن بتغيرات اخرى . واذا ما حدث الاقتران ، فإن الحرارة التي يتم قياسها في المسعر الحراري هي في الحقيقة الحرارة المنبعثة من التفاعل المقترن الاجمالي . وهكذا عندما يقترن تحطم الجلوکوز داخل جسم الكائن الحي مع تفاعلات مستهلكة للطاقة فان جزءا فقط من التغير في الانثالبي يمكن ملاحظته على شكل تغير حراري . ومن هذا المنطلق فان استعمال الرمز ΔH مضلل بعض الشيء .

ان معظم التفاعلات المطلقة للحرارة (exothermic) (ΔH سالبة) تفاعلات منتجة للطاقة ايضا وان اكسدة الجلوکوز مثال صحيح على ذلك ($\Delta G^\circ = - 2870$ كيلوجول / مول) ، $\Delta H^\circ = - 2810$ كيلوجول / مول . وبالرغم من هذا فان حرارة التفاعل ليست دائما دليلا حسنا لمعرفة ما اذا كان التفاعل منتجاً للطاقة ، وبالتالي فانه قد يحدث تلقائيا من ناحية نظرية . وقد يبدو غريبا ان الاكسدة الكاملة للجلوکوز الى ثاني اكسيد الكربون والماء تنتج طاقة قادرة على انجاز عمل مفيد (ΔG) بالمقارنة مع الفرق بين الطاقة الداخلية (ΔH بين نظام الاكسجين / الجلوکوز ونواتج الاكسدة ثاني اكسيد الكربون / الماء . وتتوافر طاقة اضافية نتيجة الاكسدة تبلغ قيمتها $\Delta H^\circ - \Delta G^\circ$ أي ، $2870 - 2810$ كيلوجول ، وتعرف الطاقة الاضافية بالطاقة المرتبطة بالانتروبيا (entropy) وتعطى الرمز ΔS . والانتروبيا (S) لنظام ما هي خاصية لحالة كما هي الحال في G و H ، وتوضح العلاقة العددية بين

* ان القيم المطلقة لـ H و S و G غير معروفة .

التغيرات في الاشكال الثلاثة للطاقة بالمعادلة :

(٣-٧)

$$\Delta G^{\circ} = \Delta H^{\circ} - T\Delta S^{\circ}$$

حيث تمثل T درجة الحرارة المطلقة . وبتطبيق هذه المعادلة عند درجة حرارة 20°C للاكسدة الكاملة لمول واحد من الجلوكوز فاننا نحصل على :

$$2870 = (\Delta S^{\circ} 293) - (\Delta H^{\circ} 2810)$$

$$60 = \Delta S^{\circ} 293 -$$

وهكذا فان التغير في الانتروبيا لهذا التفاعل (ΔS°) تساوي $+\frac{60}{293}$

كيلوجول لكل درجة حرارة لكل مول .

ان كميات S و ΔS قد ازعجت العديد من البيولوجين دونما ضرورة لذلك . وتمثل الانتروبيا لنظام او مادة حرية حركة الجزيئات في ذلك النظام او تلك المادة ، وللذرات التي تكون كل جسيم جزيئي . وكلما كانت حرية الحركة اكبر كانت الفوضى والطاقة المرتبطة بالانتروبيا اكبر . وهكذا ، تزداد طاقة الانتروبيا بزيادة درجة الحرارة ، ان ازدياد الفوضى في الجزيئات الغازية عند درجات الحرارة العالية امر معروف تماما . وبالمثل فانه اذا ما حطمت شبكة بلورية منظمة بواسطة الذويان ، او اذا ما حطم جزيء مشترك كبير التنظيم بواسطة الاكسدة فان قيمة ΔS ستكون موجبة .

والجلوكوز جزيء عالي التنظيم يحتوي على ذرات مرتبة في تركيب منتظم ، وتترتب جزيئات الجلوكوز الصلب في شبكة بلورية ، في حين تكون النواتج جزيئات اقل تعقيدا وتتحرك عشوائيا . وهكذا فعندما يتأكسد الجلوكوز الصلب ، تكون الانتروبيا الكلية للنواتج اكبر من الانتروبيا الكلية للمواد المتفاعلة ، وبالتالي تكون ΔS موجبة . والرقم المولي هو في الواقع $\frac{60}{293}$ كيلوجول لكل درجة حرارة كما اوضحنا اعلاه عندما يتم القياس على درجة حرارة 20°C .

والمعادلة (٧-٣) هي تمثيل للقانون الثاني للديناميكا الحرارية. وبخلاف القانون الاول، يشير القانون الثاني الى اتجاه التغير الكيميائي، ذلك لانه ينص على ان جميع التفاعلات سوف تحدث بشكل تميل معه الطاقة الحرة للنظام قيد الدراسة الى النقصان في حين تميل انتروپيا الكون (النظام وما يحيط به) الى الازدياد. ومن الجدير بالذكر، انه قد تزداد انتروپيا النظام او تنقص في تفاعل معين. ففي المثال اعلاه، ازدادت انتروپيا النظام عند حرق الجلوکوز، غير انه عند اشعال خليط من الهيدروجين والاكسجين فانه يحل محل الحركة البالغة الفوضى لجزيئات الغازين الحركة المقيدة نسبيا لجزيئات الماء السائل، ولهذا تنقص انتروپيا النظام. وبرغم ذلك فان الحرارة المنبعثة تضيف طاقة حركية اكبر لجزيئات الهواء المحيط، ولذلك تزداد انتروپيا الكون.

٦ - ٧ الطاقة الحرة والانتزان وثابت الانتزان

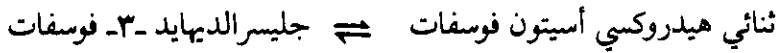
(free energy, equilibria and the equilibrium constant)

الافكار الاساسية للانتزان الكيميائي ستكون مألوفة لدى معظم القراء، ذلك لانهم صادفوا مسبقا بعض الانظمة كاسترة حامض الخليك. واذا ما بدأنا بعدة اوعية تحتوي على كميات مختلفة من حامض الخليك والكحول الايثيلي فان الناتج الرياضى لتراكيز المواد الناتجة من التفاعل مقسوما على الناتج الرياضى لتراكيز المواد المتفاعلة المترسبة هو في نهاية الامر نفسه لجميع الانظمة عند درجة حرارة معينة طالما ان وقتا كافيا قد مضى للوصول الى حالة الانتزان. وباستخدام الاقواس المربعة لتمثيل التراكيز المولارية عند الانتزان، فان ثابت الانتزان (K) يعبر عنه بالاتي:

$$(٧-٤) \quad \frac{[\text{ايثيل اسيتيت}] [\text{ماء}]}{[\text{كحول ايثيلي}] [\text{حامض الخليك}]} = K_T$$

ولقد تم تحديد قيم K للعديد من التفاعلات البيوكيميائية وهي ذات أهمية لا يستهان بها للبيوكيميائيين. وبعد التفاعل عكسيا اذا لم يستمر الى حد الاكتمال تقريبا تحت ظروف التجربة، بحيث يميل مقام المعادلات، كذلك المشار اليها اعلاه، لان يصبح صفرا بسبب الازالة شبه الكاملة لواحدة او اكثر من المواد المتفاعلة.

ان تفاعلا ذا أهمية في عملية التحليل الجلايكولي هو التحول المتبادل بين ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات وجليسر الديهايد -٣- فوسفات بواسطة انزيم ايزوميريز السكر الثلاثي المفسفر (triose phosphate isomerase) :



وسوف نستخدم هذا التفاعل الآن لايضاح استعمال ثابت الاتزان في الحسابات البسيطة. وتوضح التحاليل ان خليط الاتزان يحتوي تقريبا على ٩٥٧٪ من ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات وعلى ٤٣٪ جليسر الديهايد -٣- فوسفات. ما هو ثابت الاتزان للتفاعل؟

$$\text{لما كان} \quad K = \frac{[\text{المادة الناتجة}]}{[\text{المادة المتفاعلة}]} \quad (٥-٧)$$

ويتناسب التركيز مع المقادير الموجودة، فان :

$$0.045 = \frac{43}{957} = K$$

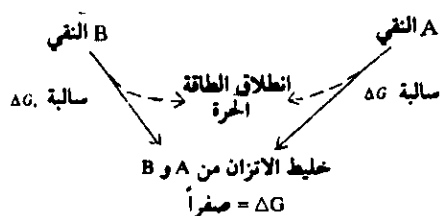
وعلى العكس من ذلك، فاذا ما عرفنا بان ثابت الاتزان يساوي ٠.٠٤٥ بالنسبة للتفاعل كما ذكر آنفا، فكيف يمكن حساب نسب المادتين المتفاعلتين في خليط الاتزان؟ لنفترض اننا ابتدأنا بوحدة واحدة من ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات قبل اضافة الانزيم، وانه عند الوصول الى حالة الاتزان تحول ما نسبته (س)

الى جليسرالديهايد -٣- فوسفات . وهكذا فانه عند الوصول لحالة الاتزان يبقى (١) -
(س) من الوحدات من ثنائي هيدروكسي اسيتون فوسفات ويتكون (س) من
الوحدات من جليسرالديهايد -٣- فوسفات . ولما كان :

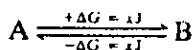
$$K = \frac{[\text{المادة الناتجة}]}{[\text{المادة المتفاعلة}]} \quad \text{و } ٠.٠٤٥ = \frac{\text{س}}{\text{س} - ١} \quad \text{فان س} = ٠.٠٤٣$$

١٠٠ (١-س) = النسبة المئوية لثنائي هيدروكسي اسيتون فوسفات = ٩٥.٧

ان جميع التفاعلات التلقائية تفاعلات منتجة للطاقة، وهكذا فانه عندما
يتحول A النقي الى خليط اتزان من A + B تنطلق الطاقة الحرة. وبشكل مماثل، فان
الطريق الى خليط الاتزان بدءاً من B النقي هو تلقائي ومنتج للحرارة. وعند الوصول
الى الاتزان لا يحدث أي مزيد من التغيير في التركيز، ويصبح النظام ثابتاً. والنظام
الكيميائي الثابت، شأنه شأن الماء في خزان عديم الحركة، غير قادر على انجاز أي
عمل مفيد. ومنذ لحظة الاتزان وما بعدها تكون ΔG تساوي صفراً. ويمكن
تلخيص هذا بالمخطط التالي:

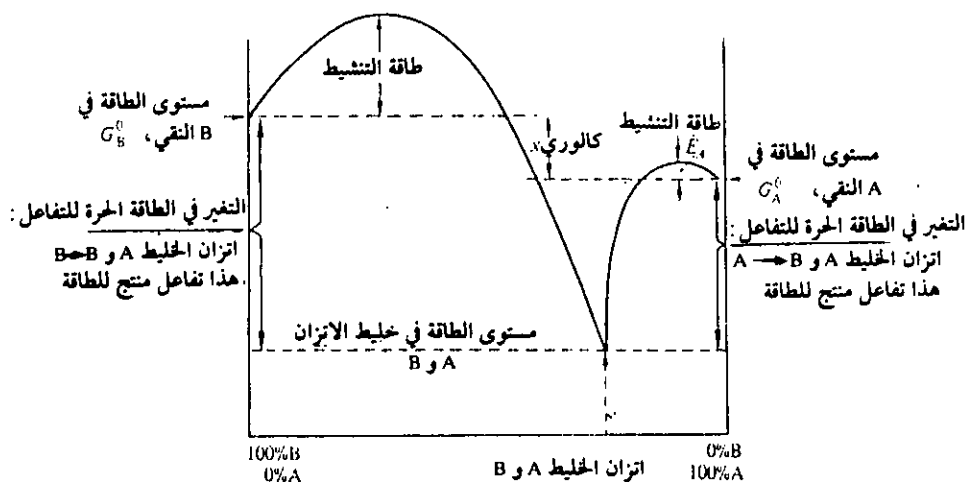


لاحظ بحذر انه عندما يؤخذ تفاعل عكسي حربيين الاعتبار (اي ان K ليست
بعيدة جداً عن الواحد الصحيح تحت الظروف المخبرية) فان الصحة لا تتعدى
الناحية الشكلية عندما نكتب:



للجزء الصاعد من التفاعل من نقطة اقل طاقة كامنة، اي من خليط الاتزان لـ A و B .

وهذا موضح في الشكل ٣-٧ حيث تمثل الأسنمة (جمع سنام) طاقات التنشيط. ولا تهتم المناقشة الحاضرة بطاقات التنشيط لان قيمها لا تؤثر في التغير الاجمالي للطاقة في التفاعل الكيميائي. ان حساب التغير في الطاقة الحرة المحتمل حدوثه فيما لو تحول A النقي الى B النقي ليس ذا علاقة مباشرة بالموضوع لانه مهما كان التركيب البدائي للخليط A و B فان التركيب يكون دائما نفسه بعد الوصول الى حالة الاتزان. ان التغير النظري في الطاقة عندما يتحول A النقي الى B النقي هو $G_B - G_A$ ، وعندما يتحول B النقي الى A فإنه $G_A - G_B$. ولكن التحرك من خليط الاتزان باتجاه A النقي او B النقي يحتاج الى التزود بالطاقة.



شكل ٣-٧

علاقة الطاقة للمادتين A و B والتي لها $\frac{[B]}{[A]} = K$ يوضح كل من الرسم التخطيطي وقيم ثابت الاتزان ان خليط الاتزان اغنى بالمادة A بالمقارنة مع المادة B .

والذي يميل للحدوث في الاوضاع الحقيقية في الخلية هو انه بالنسبة للمادتين A و B المرتبطتين بتفاعل عكسي فوري يستطيع المركب A ، ذو الطاقة الاقل ، عمليا ان يتحول باستمرار الى B شريطة ازالة B بشكل مستمر من خليط الاتزان . وبعبارة اخرى ، مع ان نسبة B في خليط الاتزان قد تكون بالغة الصغر الا ان التفاعل يستدرج باتجاه شكل الطاقة الاعلى B اما بنقل B الى جزء آخر من الخلية او بتحويل B الى مركبات اخرى .

وعند قياس ثابت الاتزان (K) لتفاعل ما تحت ظروف معيارية (٢٥°م ، ١مول/ لتر) فان قيمة التغير في الطاقة الحرة كما هو معبر عنها في الجولات لكل مول من المادة المتفاعلة يمكن الحصول عليها من التعبير:

$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln K \quad (٦-٧)$$

واللوغارتم المستخدم في هذه المعادلة هو لوغارتم طبيعي (ln) وليس لوغارتما للقاعدة ١٠ . ومن ناحية حسابية ، كثيرا ما يكون اكثر ملائمة ان نستخدم لو_{١٠} K وهذه ترتبط مع لو_{١٠} K بعامل مقداره ٢.٣٠٣ :

$$\text{لو}_{١٠} K = ٢.٣٠٣ \text{ لو} K$$

$$\text{لو}_{١٠} K = ٢.٣٠٣ \text{ لو} K \quad \text{أو} \quad \text{لو}_{١٠} K = ٢.٣٠٣ \text{ لو} K$$

وكمثال على ذلك دعنا نحسب التغير المعياري في الطاقة الحرة لتفاعل السكر الثلاثي المفسر الذي يتم عند الرقم الهيدروجيني ٧ ودرجة الحرارة ٢٥°م تحت ظروف يحتفظ فيها بتركيز كل من المواد المتفاعلة والمواد الناتجة عند ١ مولار (1M) باضافة المادة

المتفاعلة واستخلاص المادة الناتجة، وعليه :

$$\Delta G^{\circ} = - 8314 \times 298 \times 2.303 \log_{10} 0.045$$

$$= - 5706 \text{ ل.جول} 0.045$$

وحيث ل.جول $0.045 = 2.303 \bar{R} = 13468$ و $R = 8314$ جول / درجة مول

لذلك :

$$\Delta G^{\circ} = - 5706 \times (- 13468)$$

$$= 7690 \text{ جول/مول}.$$

وتشير المعادلة ٧ - ٦ الى ان التغير المعياري في الطاقة الحرة هو نتيجة حتمية لقيمة K . ويجب تطبيق الظروف المعيارية، الا ان طبيعة المواد المتفاعلة والمواد الناتجة نفسها ليس بينهما اية علاقة . وهكذا، يمكن جدولة قيم ΔG° و K ، وهذا ما تم فعله في الجدول ٧-١ . وسوف نلاحظ ان قيمة K البالغة 0.045 تطابق قيمة ΔG° البالغة اقل بقليل من $+ 8$ كيلو جول / مول .

وهكذا، كلما كانت قيمة K اكبر، كان احتمال التفاعل اكبر عندما ينظر اليه من الاتجاه الذي تكتب فيه المعادلة . لاحظ ان $\frac{1}{16180} = 0.0000618$. وهكذا .

٧-٧ تغيرات الطاقة الحرة في التفاعلات العكسية التي لا تكون تحت ظروف معيارية .

(free energy changes of reversible reactions under non-standard conditions)

لاحظنا في الجزء السابق كيفية حساب التغيرات المعيارية في الطاقة الحرة .

جدول ٧ - ١

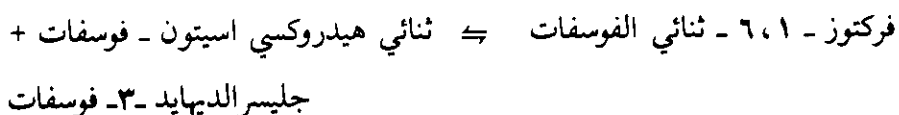
الملافة بين التفسير المياري في الطاقة الحرة (ΔG°) وثابت الاتزان (K) عند درجة الحرارة 25°C

لو K	ΔG° (كيلوجول / مول)	K [*] الهيدروجيني (الرقم 25°C)	لو K	ΔG° (كيلوجول / مول)	K [*] الهيدروجيني (الرقم 25°C)
$\overline{0.791}$	$24+$	0.0000618	4.209	$24-$	161800
$\overline{0.492}$	$20+$	0.000310	3008	$20-$	32210
$\overline{0.194}$	$16+$	0.00106	7806	$16-$	6397
$\overline{0.895}$	$12+$	0.00785	7105	$12-$	1274
$\overline{0.597}$	$8+$	0.0395	403	$8-$	253
$\overline{0.448}$	$6+$	0.0887	1052	$6-$	113
$\overline{0.293}$	$4+$	0.199	702	$4-$	504
$\overline{0.649}$	$2+$	0.446	351	$2-$	224
0	صفر	100	0	صفر	100

نواتج تراكيز المواد الناتجة في التفاعل
نواتج تراكيز المواد المتفاعلة في التفاعل

* $-K$

وهذه هي الأرقام المنقولة من جداول مرجعية كالجداول ٧-٢، إذ أنه يبدو مستحيلا تسجيل قيم التغير في الطاقة الحرة لجميع مستويات التراكيز المختلفة التي تحدث عندها التفاعلات فعلا. غير أنه من الناحية العملية، فإن التراكيز الخلوية أقل بكثير من ١ مولار (1. OM) [للعديد من المواد الأيضية الذائبة تركيز يتراوح بين ٠.١ - ١٠ ملليمولار (mM)]. كما يتكفل المحيط الخلوي أن تكون نسب تراكيز المواد المتفاعلة إلى المواد الناتجة بعيدة عن تلك التي تتطلبها معادلة تفاعل كيميائي معين. وفي مثل هذه الظروف، فإن القيمة الفعلية لـ ΔG (أي القيمة التي تحدد القوة الدافعة للتفاعل) قد تكون مختلفة جدا من قيمة ΔG° للتفاعل. وسيتم توضيح هذا للتفاعل التالي الذي يحفزّه إنزيم الاليدوليز (aldolase) (الجزء ١١ - ٥):



إن قيمة ΔG° لتفاعل إنزيم الاليدوليز تساوي ٢٣٩٥ كيلو جول / مول، ولذلك فإن التفاعل مستهلك للطاقة بشكل كبير تحت الظروف المعيارية. إن ثابت الاتزان لهذا التفاعل هو ٠.٠٠٠٠٦٣ (قارن مع الجدول ٧-١). بيد أنه لو افترضنا أن التركيز البدائي للفركتوز-٦،١ - ثنائي الفوسفات هو ٠.٥ ملليمولار فقط وأن تركيز ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات في البيئة المحيطة هو ٠.٢٤ ملليمولار وأن ذلك للجليسرالديهايد-٣ - فوسفات هو ٠.١٠٥ ملليمولار. فكم سيكون التغير الفعلي في الطاقة الحرة تحت هذه الظروف فيما لو حصل التفاعل عند درجة حرارة ٢٥°م؟.

إن المعادلة المستخدمة لاحتساب التغيرات الفعلية في الطاقة الحرة تحت الظروف المعيارية هي:

$$\frac{\text{ناتج تراكيز المواد الناتجة}}{\text{ناتج تراكيز المواد المتفاعلة}} \quad \Delta G^\circ = \Delta G + RT \ln Q$$

وهكذا، بالنسبة لهذا التفاعل، عندما تكون التراكيز البدائية كما اوضحنا اعلاه، فان:

$$\begin{aligned} \Delta G^\circ &= + 23950 \text{ جول/مول} & R &= 8314 \text{ جول/درجة مول} \\ T &= 298 \text{ كالفن} & RT &= 2478 \end{aligned}$$

و

[ثنائي هيدروكسي اسيتون فوسفات] [جليسرالديهايد -3- فوسفات]

[فركتوز - ١ ، ٦ - ثنائي الفوسفات]

$$\frac{(2 \times 10^{-10} \times 0.24) (5 \times 10^{-10} \times 0.105)}{(5 \times 10^{-10})} =$$

$$= 5 \times 10^{-10}$$

ولذلك

$$\Delta G = + 23950 + 5706 \ln 5 \times 10^{-10}$$

وحيث ان

$$5 \times 10^{-10} = 6799 - \text{أي } 5301$$

فان

$$\Delta G = + 23950 + (5706 \times 5301) = - 6274 \text{ جول}$$

او - ٦٢٧ كيلو جول

وهكذا، فانه تحت هذه الظروف غير المعيارية المعينة يكون التفاعل منتجا

للطاقة بالرغم من ان التغير المعياري في الطاقة الحرة يكون موجبا.

جدول ۷- ۲

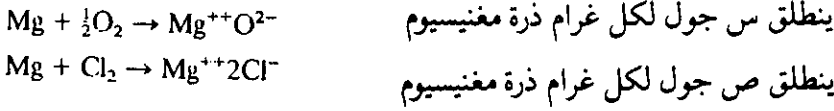
التغيرات المعيارية في الطاقة الحرة لبعض التفاعلات المرونة والمحفزة بالانزيمات

الانزيم	التفاعل	ΔG° (كيلوجول /مول)
ايزومريز السكر الثلاثي المسفر	ثنائي هيدروكسي استون فوسفات $\rightleftharpoons$ جليسرالديهيد فوسفات	$7.9 +$
الدوليز	فركتوز- ۱، ۶- ثنائي الفوسفات $\rightleftharpoons$ ثنائي هيدروكسي استون فوسفات + جليسرالديهيد فوسفات	$24.0 +$
جلوكوز- ۶- فوسفات - ايزومريز	جلوكوز- ۶- فوسفات $\rightleftharpoons$ فركتوز- ۶- فوسفات	$1.7 +$
جلوكوز- ۶- فوسفاتيز	جلوكوز- ۶- فوسفات + ماء $\rightleftharpoons$ جلوكوز + فوسفات غير عضوي	$13.80 -$
هكسوكاينيز	جلوكوز- ۶- فوسفات $\rightleftharpoons$ ATP + جلوكوز	$1.7 -$
فوسفو جليسر وديوتيز	۳- فوسفو- جليسر يت $\rightleftharpoons$ ۲- فوسفو- جليسر يت	$4.3 +$
انوليز	۲- فوسفو- جليسر يت $\rightleftharpoons$ فوسفوانول بيروفيت + ماء	$18.40 +$
لاكتيت دي هيدروجينيز	بيروفيت + NADH + H^+ $\rightleftharpoons$ لاکتيت + NAD $^+$	$20.1 -$
فيوماريت هايدراتيز	فيوماريت + ماء $\rightleftharpoons$ ماليت	$3.14 -$
بيروفيت دي هيدروجينيز	بيروفيت + NAD $^+$ + مرافق انزيم أ $\rightleftharpoons$ استيل مرافق انزيم أ + $CO_2 + H^+ + NADH + A$	$33.44 -$
الانزيم الباني للستريت	استيل مرافق انزيم أ + اوکسالو استيت + ماء $\rightleftharpoons$ ستريت + مرافق انزيم أ	$32.20 -$
ماليت دي هيدروجينيز	ماليت + NAD $^+$ $\rightleftharpoons$ اوکسالو استيت + NADH + H^+	$28.00 +$

٨٧- تدفق الالكترونات، العلاقة بين الطاقة الحرة وجهد القطب الكهربائي

(Electron Flow; relation of free energy to electrode potential)

توضح المعادلات التالية احتراق المغنسيوم بوجود الاكسجين والكلور:



إن التشابه الاساسي بين هذين التغيرين واضح، ففي كليهما، تفقد كل ذرة مغنسيوم الكترونين لتستقبلها ذرة غير معدنية. ولما كانت الالكترونات في كلا التفاعلين تنشأ من المغنسيوم، فانها تبدأ بنفس الجهد، وهكذا فان الفرق في طاقات التفاعل (س وص من الجولات) يجب ان يعزى لحقيقة ان مستقبلات الالكترونات، الاكسجين والكلور، تقع في مستويات مختلفة نزولا.

ان تغير الطاقة في عملية الاكسدة والاختزال مرتبط حتميا مع ارتفاع شلال الطاقة "energy - fall" بقدر ارتباط جهد الماء مع ارتفاع شلال الماء (شكل ١-٧). وغني عن القول ان عامل السعة هو كتلة المادة المتفاعلة. يتكون غرام ذرة واحد او مول واحد دائما من حوالي 6×10^{23} من الجسيمات (عدد افوجادرو Avogadro's number) وعليه، فان التغيرات المعيارية في الطاقة (س وص من الجولات) في المعادلات اعلاه تمثل تغيرات الطاقة المرتبطة مع فقدان 12×10^{23} الكترونا لان المغنسيوم ثنائي الشحنة.

وفي تفاعلات اخرى كتلك الموضحة اعلاه تقاس التغيرات في الطاقة عادة بواسطة السبكتروفوتوميتر ويعبر عنها بالكيلوجولات. ان تفاعلات الاكسدة والاختزال شائعة جدا ايضا في المحلول المائي. وكثيرا ما تتضمن هذه التفاعلات

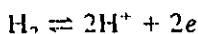
ايونات غير عضوية، لذا فان الجهود المعيارية للاقطاب الكهربائية (او الاكسدة والاختزال) المرتبطة بها يجب ان يتم الحصول عليها في المؤلفات المقررة للكيمياء الفيزيائية. غير ان المركبات العضوية تستطيع المشاركة في تفاعلات الاكسدة والاختزال، وان تغيرات الاكسدة والاختزال المنتمية لهذا النوع هي ذات اهمية بالغة في المحيط المائي للخلية.

ويمكن قياس تفاعلات الاكسدة والاختزال في محلول مائي كهربائي، ويمكن التعبير مبدئياً عن تغير الطاقة بواسطة الالكتران فولت (electronvolts). ولكن لما كانت وحدات الطاقة قابلة للتحويل المتبادل فان الفروق في الفولت يمكن ان يعاد التعبير عنها بواسطة الجولات (joules)، وعامل التحويل المتبادل لنقل الكتران واحد لكل جزيء هو ٩٦٥٠٠ لان الشحنة على 6×10^{23} الكتران هو ٩٦٥٠٠ كولوم (الفرادي) (the Faraday):

$$\Delta G = -n \times 96500 \times \Delta E \quad (V-V)$$

حيث n هي عدد الالكترانات المنقولة من او الى ايون او جزيء و ΔE هي التغير في الطاقة والذي يقاس بالالكتران فولت.

ان ميل المواد للدخول في تفاعلات الاكسدة والاختزال يختلف اختلافا واضحا ويعتمد على السهولة النسبية التي تستقبل او تعطي بها الالكترونات. ويمكن قياس هذا الميل، كما يمكن لاغراض المقارنة، التعبير عنه بمقدرة غاز الهيدروجين على التأكسد الى ايونات الهيدروجين:



تفقد المركبات الموجودة في الجزء العلوي من الجدول ٧-٣ الالكترونات بسهولة اكثر من غاز الهيدروجين، في حين تمتلك تلك الموجودة في الجزء السفلي ميلاً أقل لأن تتأكسد، مع ان ميل كل مادة بشكلها المختزل لفقدان الالكترونات تحت ظروف معيارية لتصبح مؤكسدة، هو ما يعرف بجهد التأكسد والاختزال المعياري (E').

ويجب تحديد الظروف المعيارية لان جهد التأكسد والاختزال الفعلي يختلف باختلاف اشياء كالتركيز والرقم الهيدروجيني. ويعزى جهد التأكسد والاختزال المعياري (E') الى محلول مولاري يحتوي على كميات متساوية من الاشكال المختزلة والمؤكسدة للمركب عند الرقم الهيدروجيني ٧. وعندما تكون E' سالبة تميل المادة لان تصبح مؤكسدة بسهولة اكثر من غاز الهيدروجين، وبمعنى آخر، فان قيمة سالبة كبيرة لـ E' تدل على المقدرة لاعطاء الالكترونات او للاختزال. وعلى العكس من ذلك، فان المواد التي لها قيم E' موجبة تميل لان تصبح مختزلة لانها تستقبل الالكترونات بسهولة وهي لذلك تعمل كعوامل مؤكسدة.

ويوضح الجدول ٧-٣ قيم E' للعديد من مزودات الالكترونات ومستقبلاتها ذات الاهمية البيوكيميائية. ومن التعريف توحى قيمة E' بوجود خليط ٥٠ : ٥٠ من الاشكال المؤكسدة والمختزلة لكل زوج تأكسد واختزال موضح في الجهة اليسرى من الجدول. والعديد من هذه المواد حاملات الالكترونات وهي تلعب دورا هاما في عملية نظام نقل الالكترونات في الميتوكوندريونات والموضح في الفصل الثامن، في حين تزود مواد اخرى (كثيرا ما تشتق نفسها من الاحماض الدهنية والكربوهيدرات) الالكترونات التي تسير اسفل نظام النقل ذلك لتزودنا بـ ATP. (قارن الجزء ٧-٤ والشكل ٧-٢).

ان استخدام المعادلة ٧-٧ في حساب تغيرات الطاقة المرتبطة بحركة الالكترونات اسفل تدرج التأكسد والاختزال يمكن ايضا حه بالرجوع الى قيم E' لكل من NAD والاكسجين في الجدول ٧-٣. فعندما تسقط الالكترونات من NADH الى الاكسجين (لتكوين NAD^+ والماء تحت الظروف المعيارية) فان المسافة التي تتحركها اسفل سلم التأكسد والاختزال هي من -٣٢٢ فولت الى +٨٢٠ فولت. وبالتالي فان فرق الجهد ($\Delta E'$) يساوي ١١٤٢ فولت. وعند تطبيق المعادلة

٧-٧ متذكرين ان $n = 2$ لان الكترونين ينتقلان لكل جزيء:

$$\frac{1.14 \times 96500 \times 2}{1000} = -\Delta G^\circ$$

$$= 220 \text{ كيلو جول / مول}$$

ولما كان التفاعل منتجاً للطاقة فان حوالي 220 كيلو جول / مول من الطاقة تصبح متوافرة عندما ينقل مول واحد من NADH الكتروناته الى الاكسجين.

ومثال اخر هام هو اكسدة السوكسينيت الى الفيوماريت، ويكون الاكسجين ايضا المستقبل النهائي للالكترونات:

$$\Delta E' = 0.82 - 0.03 \text{ أو } 0.79 \text{ فولت}$$

ان عدد الالكترونات التي تشتمل عليها المعادلة هو اثنان ايضا وبالتالي فان:

$$\frac{0.79 \times 96500 \times 2}{1000} = -\Delta G^\circ$$

$$= 153 \text{ كيلو جول / مول}$$

والتفاعل منتج للطاقة غير ان الطاقة المنتجة قليلة بالمقارنة مع NADH عندما يكون مزودا للالكترونات. ومن هنا فانه من الصحة بمكان أن نتوقع بان عدد قليلا من جزيئات ATP ينتج عند أكسدة السوكسينيت اذا قورن مع مادة متفاعلة تزود الكتروناتها اولا الى الـ NAD (الجزء ٨-٩).

جدول ٧ - ٣

جهود التأكسد والاختزال لبعض التفاعلات الخلوية الهامة

تفاعل الأكسدة والاختزال	E' بالفولتات
(الشكل المؤكسد ← الشكل المختزل)	(٢٥° أو ٣٠°م، الرقم الهيدروجيني ٧)
سوكسينيت ← الفا - كيتو جلوتاريت	- ٠.٦٧ر
ثاني أكسيد الكربون + الفا - كيتو جلوتاريت ← ايزوستريت	- ٠.٤٨ر
فيريدوكسن (مؤكسد) ← مختزل	- ٠.٤٣ر
$NADH \leftarrow NAD^+$	- ٠.٣٢ر *
رايبوفلافين ← رايبوفلافين مختزل	- ٠.٢١ر **
استالديهيد ← كحول ايثيلي	- ٠.٢٠ر
بيروفيت ← لاکتيت	- ٠.١٨ر
اوکسالواسيتيت ← ماليت	- ٠.١٧ر
يوماريت ← سوكسينيت	+ ٠.٠٣ر
سيتوكروم ب $Fe^{3+} \leftarrow Fe^{2+}$	+ ٠.٠٧ر
يوبيكوينون (CoQ) $\leftarrow CoQH_2$	+ ٠.١٠ر
سيتوكروم ج $Fe^{3+} \leftarrow Fe^{2+}$	+ ٠.٢٥ر
سيتوكروم أ $Fe^{3+} \leftarrow Fe^{2+}$	+ ٠.٢٩ر
ايونات النحاسيك $Cu^{++} \leftarrow Cu^+$ نحاسوز	+ ٠.٣٥ر
اكسجين ، $\frac{1}{2} O_2 \leftarrow$ ماء	+ ٠.٨٢ر

* ان جهد التأكسد والاختزال لـ NADP هو نفسه لـ NAD

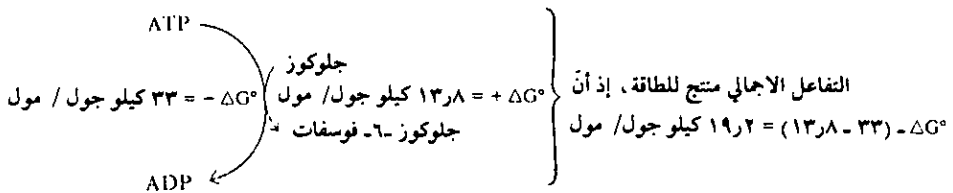
** للرايبوفلافين كجزء من FAD و FMN في البروتينات الفلافينية مدى كبير من جهود التأكسد والاختزال.

٧ - ٩ الاديونسين ثلاثي الفوسفات ومركبات اخرى غنية بالطاقة

(Adenosine triphosphate and other energy-rich compounds)

لما كانت الطاقة غير قابلة للفناء، فاننا نرى هذا واضحا عندما تتحطم الرابطة الفوسفورية الغنية بالطاقة في جزيء ATP اذ لا بد ان ينتج ٣٣ كيلو جول من الطاقة لكل مول من ATP. واذا ما كان التحطيم بواسطة التحليل المائي فان الطاقة تظهر على شكل حرارة. الا انه، تحت ظروف بيولوجية، وبوجود الانزيمات فان معظم الطاقة تتحول الى اشكال اخرى غير الحرارة. وبشكل خاص، فانه يمكن استخدامها، كما لاحظنا، لكي تزيد من الطاقة الكامنة لنظام كيميائي اخر. وفي فصول لاحقة سوف نرى انه يمكن استخدام الطاقة لانجاز اشكال ميكانيكية او اسموزية او اشكال اخرى من العمل.

وفي الشكل ٧-٤ تتمثل حلقة ADP / ATP في جهاز اقتران يربط الطاقة المتحررة من تغيير هدمي مع الطاقة الممتصة بالعمليات المستهلكة للطاقة. وفي كثير من الحالات لا ينطلق الفوسفات الطرفي على شكل ايونات فوسفات غير عضوي، بل يتحد بدلا من ذلك بروابط مشتركة مع مركب تزداد وفقا لذلك طاقته الكيميائية الكامنة. وعلى سبيل المثال، فان التفاعل البدائي في ايض الجلوكوز هو تكوين الجلوكوز-٦- فوسفات ويعمل انزيم الهلكسوكاينيز كعامل مساعد:

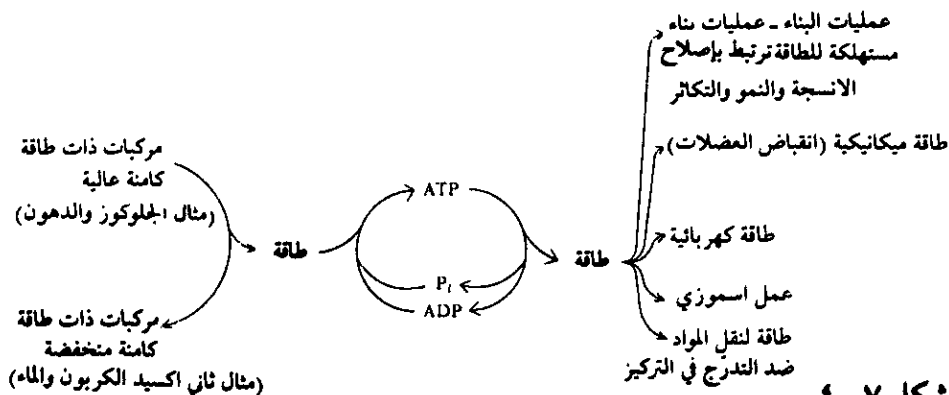


والتفاعل الانف الذكر مثال على التفاعل الباديء (priming reaction).

وفي التفاعل الباديء يتحول مركب (وهو في هذه الحالة الجلوكوز) الى مشتق ذي طاقة

كامنة اعلى وذلك باتصال بعض المجموعات الاضافية به . والتفاعل الباديء ليس بالضرورة مختصا بالكيمياء الحيوية . فاذا ما تحول حامض الخليك الى اسيتيل الكلوريد بفعل الفوسفور خماسي الكلوريد (phosphorus pentachloride) ، فان المادة الناتجة ، اسيتيل الكلوريد ، انشط بكثير بالمقارنة مع حامض الخليك الاصلي . وهذه الحال ايضا بالنسبة لنظيرتها البيولوجية الاسيتيل مرافق انزيم أ . وفي هذه الحالة يتحول الجلوكوز-٦- فوسفات ، بخلاف الجلوكوز غير المفسفر ، الى مادة ذات طاقة اعلى يمكنها المشاركة في التحولات الايضية اللاحقة وان استخدام بعض الطاقة لجزيء ATP في تكوين الجلوكوز-٦- فوسفات عمل بيوكيميائي ذو قيمة لا يستهان بها ، ذلك ان اكثر من ثلاثين جزيئا من ATP تبنى في نهاية المطاف من ثلاثين جزيئا من ADP عندما يتأكسد جزيء الجلوكوز الباديء الى ثاني اكسيد الكربون والماء .

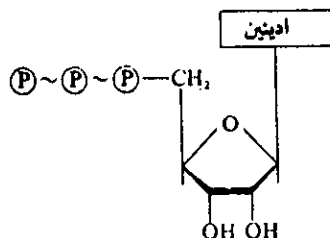
ان اي مناقشة للـ ATP او علم الطاقة الحيوية لا تعد كاملة دون الرجوع الى المقصود بالمصطلح المضلل الى حد ما وهو مصطلح "الغني بالطاقة" او رابطة " الطاقة العالية" . عندما يتحلل الجلوكوز-٦- فوسفات مائيا الى جلوكوز وفوسفات غير عضوي فان تغير الطاقة يأخذ شكل انطلاق طاقة قيمتها ١٣٨٨ كيلو جول / مول . وهي تحدث تغيرات طاقة مقارنة عندما تتحلل سكاكر مفسفرة اخرى مائيا (على سبيل المثال الفركتوز-٦- فوسفات والجليسرالديهايد -٣- فوسفات) .



شكل ٧ - ٤

الدور المركزي للادينوسين ثلاثي الفوسفات في الطاقات الخلوية

وسوف نلاحظ ان هذا التغير في الطاقة قليل بالمقارنة مع ذلك الذي يحصل عند ازالة مجموعة الفوسفات الطرفية في الـ ATP بواسطة التحليل المائي لتكوين ADP . ان المركبات مثل ATP التي تدخل في تفاعلات تنتج تغييرا كبيرا في الطاقة الحرة كثيرا ما تسمى بمركبات الطاقة العالية (high energy compounds) ، وكثيرا ما تعرف الرابطة الخاصة التي تتحطم في التفاعل المنتج للطاقة العالية برابطة الطاقة العالية (high energy bond) وتمثل هكذا (~) . وفي الحقيقة يحتوي ATP على رابطتين من هذا النوع ذلك لانه عند ازالة مجموعات الفوسفات الطرفية والوسطى بواسطة التحليل المائي فانه ينطلق في كل حالة ما يقارب ٣٣ كيلوجول / مول . ومن ناحية اخرى فان ازالة مجموعة الفوسفات من الادينوسين احادي الفوسفات (AMP) ينتج فقط في انطلاق ما يقارب ١٢ كيلوجول / مول . ولتوضيح موقع الطاقة العالية في ATP فانه يمكن كتابة ATP على النحو التالي :



وبالرغم من عدم وجود تمييز واضح بين الطاقة العالية والمنخفضة بصورة تحكمية فان تغييرا في الطاقة عند التحليل المائي يقارب ٢٤ كيلوجول / مول يتخذ في حالات كثيرة حداً أعلى لروابط الطاقة المنخفضة (الجدول ٧-٤) .

ويمكن النظر الى الطاقة الاجمالية للـ ATP ولمركبات اخرى ذات طاقة عالية بشكل افضل من كونها موزعة في كل مكان من الجزيء بدلا من كونها مرتبطة برابطة معينة مع انه عند لحظة التحطيم ترتبط الرابطة المتحطمة بشكل فعال مع مستوى عال وغير متناسب من الطاقة . وعند التحليل المائي للـ ATP يحدث تغير كبير في

الطاقة لانه يحل محل رابطة ثنائي الفوسفات (وهي من نوع الانهايدرأيد) ايونات فوسفات او فوسفات مشترك اكثر ثباتا، والمادة الكيميائية الثابتة هي في الحقيقة مادة ذات طاقة اقل نسبيا. ومن هنا فان انطلاق الطاقة لا يعود الى خاصية فريدة في رابطة معينة ولكن بسبب التركيب الكيميائي الاجمالي لجزيء ATP ومع ذلك تزودنا الدلالة "رابطة الطاقة العالية" بطريقة اختصار ملائمة لتوضيح المواقع التي تحصل فيها تغيرات الطاقة الهامة بشكل خاص في الجزيئات عندما تشارك المركبات في تفاعلات بيوكيميائية.

وثمة طريقة مغايرة - ولكن ليست مميزة - للوصول الى ظاهرة "الطاقة العالية" وذلك بالقول بان ثوابت الاتزان للتحليل المائي لاسترات الفوسفات ذات الطاقة المنخفضة اقرب الى العدد الصحيح من تلك التي للتحليل المائي لاسترات الفوسفات ذات الطاقة العالية. غير ان هذا يتأتى حتما من العلاقة بين ثابت الاتزان والطاقة المعيارية الحرة الممثلة في المعادلة (٦-٧) والجدول (١-٧).

واذا كانت الفجوة بين الطاقة الحرة المعيارية للمادة المتفاعلة والمادة الناتجة كبيرة فلا مفر من ان يكون التفاعل اكثر قرباً من عدم الانعكاس عما لو كانت الفجوة صغيرة وتكون ΔG° - للتحليل المائي للـ ATP مساوية لـ ٣٣ كيلوجول / مول، وهكذا فان لو K تزيد عن ٥ بشكل واضح جداً (الجدول ١-٧). ومن ناحية اخرى فان ΔG° - للتحليل المائي للجلوكوز-٦- فوسفات تساوي ١٣٨ كيلوجول / مول، (جدول ٢-٧)، وهكذا فان لو K اكثر من ٢ بمقدار قليل.

جدول ٧ - ٤

التغيرات المعيارية في الطاقة الحرة بالنسبة للتحليل المائي لبعض المركبات الهامة بيولوجيا

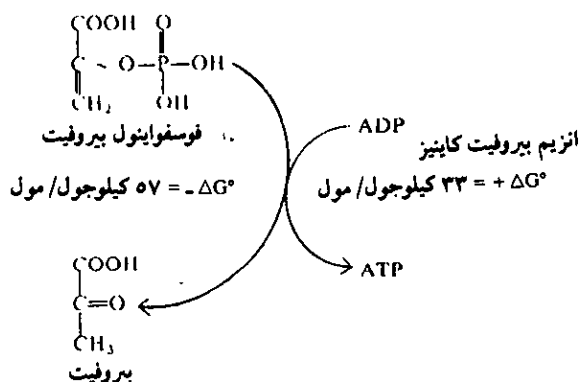
المركب	ΔG° - (كيلوجول / مول) (الرقم الهيدروجيني ٧، ٢٥°م)
جليسرول - ١- فوسفات	٩,٢
جلوكوز - ٦- فوسفات	١٣,٨
فركتوز - ٦- فوسفات	١٦
جلوكوز - ١- فوسفات	٢٠
UDP - جلوكوز (الى UDP + جلوكوز)	٣١
ATP (الى ADP + فوسفات غير عضوي)	٣٣*
ATP (الى AMP + ثنائي الفوسفات)	٣٦
اسيتيل مرافق انزيم أ	٣٥
سوكسينيل مرافق انزيم أ	٤٣
كريباتين فوسفات	٤٤
كارباميل فوسفات	٥١
فوسفواينول بيروفيت	٥٧

* قد يجد القارئون بأن كتباً مقررّة أخرى تعطي رقماً مختلفاً. وتستخدم الكتب المختلفة قيماً تتراوح بين ٣٠ و ٤٠. ومن المحتمل ان لا تكون دقة القياس اكبر من ٩٠٪. وعلاوة على ذلك فان وجود ايونات غير عضوية معينة (ايونات المغنيسيوم على سبيل المثال) قد يؤثر على النتيجة بشكل هام. ان قيمة ٣٣ كيلو جول / مول هي رقم متوسطي مفيد ويستخدم باستمرار في هذا الكتاب.

يعرف احد النواتج الهامة لايض الجلوكوز باسم فوسفواينول بيروفيت (phosphoenol pyruvate; PEP). وهو مركب ذو طاقة عالية يحتوي على مجموعة فوسفات، وعندما يتعرض الفوسفواينول بيروفيت الى التحليل المائي البسيط يتكون البيروفيت والفوسفات غير العضوي ويكون التفاعل منتجاً للطاقة بشكل كبير ($\Delta G^\circ = -57$ كيلو جول/مول) بيد انه يوجد داخل الخلية انزيم البيروفيت كايينز (pyruvate kinase) وهو الذي يحفز عادة نقل مجموعة الفوسفات من الفوسفواينول بيروفيت (PEP) الى الادينوسين ثنائي الفوسفات (ADP) وترافق معظم طاقة التحطيم الفوسفات باعتبار انها تزود الطاقة اللازمة لربط الفوسفات مع الـ ADP بمعنى انها ترفع مستوى طاقة الـ ADP الى المستوى الاعلى الموجود في الـ ATP (الشكل ٧-٥، أ). وهذه طريقة من طرق بناء ATP في الخلية. والفوسفواينول بيروفيت هو مثال واضح للمركب C في الشكل ٧-٢. ان انزيم البيروفيت كايينز واحد من عائلة انزيمات الكايينز او الانزيمات الناقلة للفوسفات (phosphoryl transferases) والتي ينقل كل منها مجموعة الفوسفات العضوي الى ADP (وهكذا يحوله الى ATP) او، كما هي الحال في انزيم الهكسوكايينز (الجزء ١١-٤) ينقل الفوسفات من ATP الى مركب عضوي محوّلًا إياه الى استر الفوسفات.

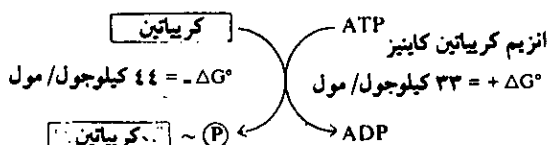
وهناك تفاعل مشابه الى حد ما يعرف بتفاعل لوهمان (Lohmann reaction) غير انه يختلف عن الامثلة السابقة في انه عكسي. ففي عضلات الفقاريات يتفاعل ATP مع الكريياتين ليكون مركباً ذا طاقة عالية يسمى الكريياتين فوسفات (الشكل ٧-٥، ب). ان هذا التفاعل الذي يحفزه انزيم الكريياتين كايينز تفاعل ذو اهمية خاصة لان ATP لا يتراكم اطلاقاً في الخلايا. وعندما تحتاج الخلية الى مزيد من ATP اكثر مما تستطيع بنائه في الوقت المتوافر، يعطي الكريياتين فوسفات مجموعة الفوسفات فيه الى ADP ليولّد ATP ثانية. ولهذا السبب يعمل الكريياتين فوسفات كمخزن طاقة ويسمى بالفوسفاجين (phosphagen). وتفاعل الكريياتين كايينز

تفاعل عكسي لان التغير في الطاقة الحرة قليل نسبيا. وعلى النقيض من ذلك، فان التفاعل المحفوز بانزيم البيروفيت كائينز تفاعل غير عكسي ذلك لان التفاعل المقترن يشتمل على تغير في الطاقة اكبر من ان يمكن البيروفيت من الفسفرة المباشرة بواسطة ATP.

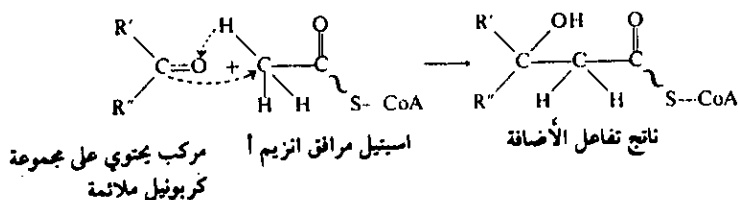


(أ) نقل الفوسفات ذات الطاقة العالية من فوسفواينول بيروفيت الى ADP (ΔG° للتفاعل المقترن = - ٥٧ + ٣٣ او

- ٢٤ كيلوجول/مول)



(ب) تفاعل لوهمان ($\Delta G^\circ = -44 + 33 = -11 \text{ kJ/mol}$)



(ج) تفاعل نموذجي للأسيتيت ذات الطاقة العالية (الأسيتيل مرافق انزيم أ)

شكل ٧ - ٥

التفاعلات المشتملة على مركبات ذات طاقة عالية

والاسيتيل مرافق انزيم أ هو مثال آخر على مركب ذي طاقة عالية . ويوضح الشكل (٧-٥ ، جـ) نوعا من التفاعلات التي يمكن لهذا المركب المشاركة فيها - وهو تفاعل اضافة يشبه التكثيف الالدولي (aldol condensation) في الكيمياء العضوية الكلاسيكية . ويحتوي جزء الاسيتيل في الاسيتيل مرافق انزيم أ على طاقة اعلى من تلك الموجودة في الاسيتيت الحر (الجزء ٥-٥) وبخلاف الاخيرة فانه قابل للتكثيف مع مجموعات كربونيل ملائمة . وسنعطي المزيد من الامثلة على هذا النوع الخاص من تفاعل الاضافة في فصول لاحقة .

ومن غير الممكن ان نعرض او ان نكتسب صورة مفيدة جدا لما تدور حوله الكيمياء الحيوية بدون ذكر اهمية الى تغيرات الطاقة المصاحبة للتفاعلات البيوكيميائية ، ذلك لان جميع التفاعلات التي تحدث في الخلية يجب بالضرورة ان تكون ممكنة الحدوث من ناحية ميكانيكية او من ناحية الطاقة . ويجب ان نذكر هذا باستمرار لاننا سنقوم في الفصول اللاحقة بوصف مختلف المسارات البيوكيميائية . ومع انه كثيرا ما يثبت ان آلية الآلة الحية ملفتة للنظر إلا أن الوظيفة الطاقية التي تقوم بها الآلية هي التي تستحق الاهتمام الخاص ذلك لان هذه الوظيفة هي سبب وجودها .

الفصل الثامن

نقل الالكترونات في الميتوكوندريون والفسفرة والتاكسدية Mitochondrial Electron Transport and Oxidative Phosphorylation

٨ - ١ الغرض من نقل الالكترونات

(The purpose of electron transport)

وصفت الميتوكوندريون في الفصل الاول بانها بيت الطاقة (power house) في الخلية . وسوف نعرض الآن لسبب تسميتها بهذا الاسم . ولتحقيق هذا ، فانه يبدو ضروريا الاستفادة من اعتبارات الطاقة الموضحة في الفصل السابق ، وخصوصا فكرة فقدان الالكترونات كعامل اساسي في الاكسدة ، وحتى نوضح مادة هذا الفصل من حيث منظورها فسوف نقوم بوصف العملية الاجمالية للاكسدة ونقل الالكترونات في الميتوكوندريونات باختصار اولاً ، يلي ذلك تفصيل اكثر لآليات نقل الالكترونات ، ولعملية هامة تؤدي الى انتاج ال ATP من الطاقة التي تفقدها الالكترونات .

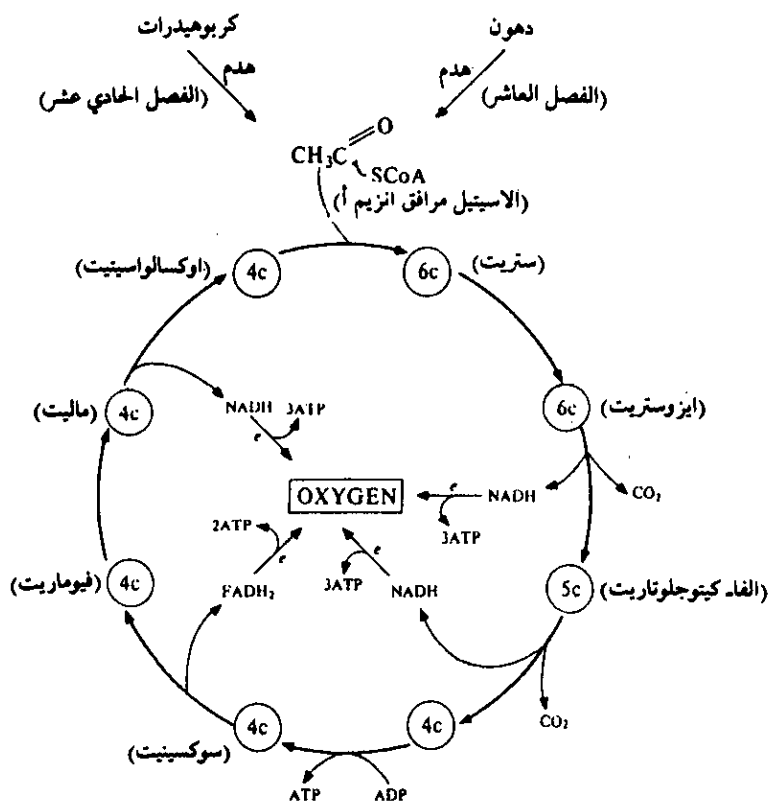
تؤدي اكسدة الكربوهيدرات والدهون الى انتاج الأسيتيل مرافق انزيم أ (acetyl coenzyme A) (الجزء ٨-١) ، الذي يتعرض جزء الاسيتيل فيه الى اكسدة منظمة يرافقها انتاج ال ATP وثاني اكسيد الكربون والماء .

وتتم الاكسدة المنظمة في آلية انيقة تسمى حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل (tricarboxylic acid cycle) وهي آلية حفزية تتضمن سلسلة حلقية من التفاعلات. وسوف لا نهتم حاليا بطبيعة التفاعلات التي تمثل آلية الاكسدة، بل سنتناول في هذا الفصل غرض الطاقة الذي توجد من اجله هذه الآلية. وكل ما يجب التركيز عليه حاليا هو انه بواسطة هذه الآلية، يقسم تحطيم وحدة الاسيتيل الى اربع مراحل اكسدة، وان الالكترونات المتحررة في كل مرحلة من المراحل الاربع تمر اسفل تدرج تأكسد واختزال حتى تختزل في كل حالة الاكسجين الى الماء. وهكذا، فانه اذا تم تمثيل آلية الاكسدة بمحيط عجلة (الشكل ٨-١) فانه يمكن تمثيل انظمة التأكسد والاختزال الناقلة للالكترونات باربع قضبان متجهة نحو محور مركزي من الاكسجين.

ان المواد المتفاعلة المتأكسدة التي تعطي الالكترونات للقضبان الاربع هي الايزوسيتريت (isocitrate) والفا- كيتوجلوتاريت (Ketoglutarate - α) والسوكسينيت (succinate) والماليت (malate). وعندما يتأكسد كل واحد منها فانه يفقد الكترونين بالاضافة الى ايوني هيدروجين، وتمر الالكترونات اسفل تدرج الطاقة في نظام النقل. وعندما تنشأ الالكترونات من السوكسينيت يكون نظام النقل - في مجالات معينة بسيطة - مختلفا عن ذلك الذي يعمل عندما تأتي الالكترونات من المواد المتفاعلة الثلاث الاخرى، غير انه يمكن التعبير آنيا عن أي مادة من المواد المتفاعلة الاربعة بـ AH_2



وتستقبل الالكترونات اخيرا من قبل كل مكونات سلسلة حاملات الالكترونات المرتبة بشكل انيق على الاغشية الداخلية (الاعراف) للميتوكوندريون. وتمر الالكترونات على طول سلسلة الحوامل التي يمتلك كل واحد منها جهدا اقل من



شكل ٨ - ١

مخطط بسيط لـ حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل

يدخل الاستيل مرافق انزيم أ والناتج من هدم الكربوهيدرات أو الأحماض الدهنية الحلقة باتحاده مع مركب رباعي الكربون . تنتج دورة واحدة من الحلقة ثلاثة جزيئات NADH وجزيء FADH₂ وجزيئات من CO₂ . ان الحوامل المختزلة هي مصدر الطاقة لبناء ATP بواسطة عملية الفسفرة التأكسدية ، حيث تشير $\frac{e}{ATP}$ الى تمر الالكترونات من الحوامل الى الأكسجين).

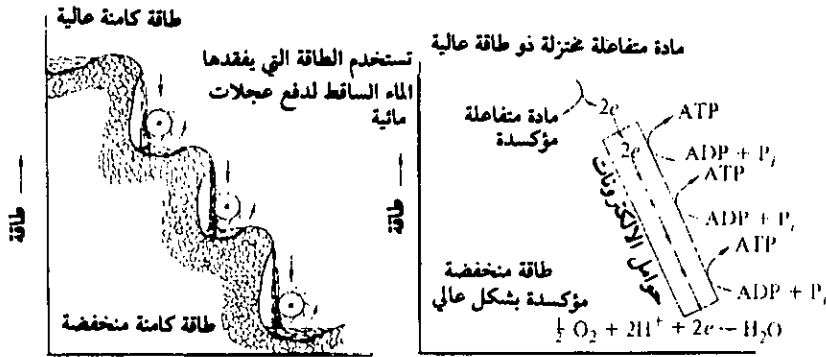
الذي سبقه حتى تصل في النهاية الى الاكسجين . والعملية عملية انحدار من حيث الطاقة حتى ولو تم ذلك على طول سلسلة من الحوامل . ويمكن تشبيه النظام بمجمله بشلال مقسوم الى عدة شلالات صغيرة منفصلة نتيجة تدخل عجلات المياه الموضوعة على ارتفاع مختلفة . وكما تستخدم عجلات المياه الطاقة من الماء الساقط فان الميتوكوندريونات تستخدم طاقة الاكسدة لتدفع تفاعلا صعديا مرافقا يتفاعل فيه الفوسفات غير العضوي و ADP لانتاج المركب ذي الطاقة العالية ATP (الشكل ٢-٨) . وتسمى العملية الاخيرة هذه بالفسفرة التأكسدية وتتناقض مع التفاعلات كتلك التي يحفزها انزيم البيروفيت كايبيز (الشكل ٧-٥ ، أ) التي ينتقل فيها الفوسفات ذو الطاقة العالية الى الـ ADP دون تدخل الاكسجين . وتسمى تفاعلات النوع الاخير هذا بالفسفرة على مستوى المادة المتفاعلة (substrate level phosphorylation) .

٨ - ٢ النيكوتين اميد ادينين ثنائي النيوكليوتيد ، أول مستقبل للالكترونات (NAD, the first electron acceptor)

ان مرافق الانزيم NAD هو مستقبل الالكترونات الاولى في اكسدة المواد المتفاعلة الثلاث المذكورة في الجزء (٨-١) وهي الايزوستريت والفـا-كيتوجلوتاريت والماليت . لذا فان الـ NAD هو الحامل الاول في سلسلة حوامل الالكترونات الهامة في عملية الفسفرة التأكسدية .

ولقد جرى وصف آلية الاكسدة والاختزال العكسية للـ NAD في الفصل الخامس اذ يتضمن اختزال NAD^+ الى NADH اضافة الكترونين (وبروتون واحد) الى جزء النيكوتين اميد في الجزئي . وهكذا يتحول جزء النيكوتين اميد من حلقة غير متجانسة تحتوي على ثلاث روابط مزدوجة الى حلقة تحتوي على رابطتين مزدوجتين (الجزء ٢-٥) . وهذه العملية شبيهة بالعديد من تفاعلات الاكسدة والاختزال المحتوية على

مركبات عضوية، اذ يتضمن الاختزال اكتساب الكترونين وفقدان رابطة مزدوجة، وعلى العكس من ذلك فان فقدان الكترونين وتكوين رابطة مزدوجة كثيرا ما يلاحظ عندما تتأكسد المركبات العضوية .

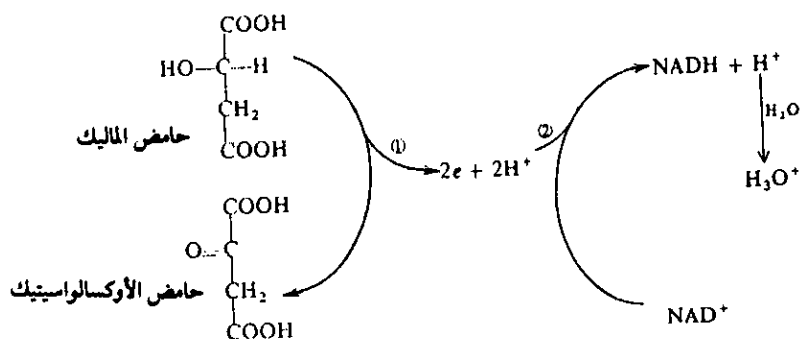


شكل ٨ - ٢

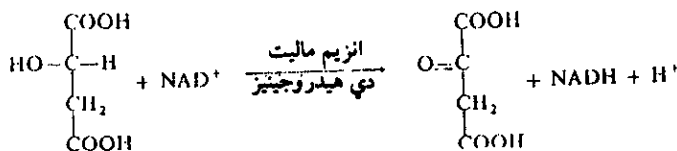
ان تدفق الالكترونات عبر سلسلة حوامل الالكترونات من مستوى ذي طاقة عالية الى مستوى طاقة اقل يستخدم لدفع تفاعل مستهلك للطاقة $P_i + ADP \leftarrow$ ATP . يمثل الرسم التخطيطي لجهة اليمين احد قضبان عجلة الشكل السابق . وعند مستوى الطاقة الاكثر انخفاضاً تختزل الالكترونات اخيراً الاكسجين الى الماء . ويمكن مقارنة النظام طاقوياً بالاستيلاء على الطاقة الناجمة عن ماء الشلالات الصغيرة وذلك عن طريق سلسلة من العجلات المائية (اليسار) .

وسنذكر مثالا محددا يوضح كيفية ارتباط NAD^+ مع اكسدة المادة المتفاعلة . فبالرجوع الى الشكل (٨-١) يمكن ان نلاحظ ان تحويل الماليت الى الاوكسالواسيتيت هو احد تفاعلات حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل (TCA) . ويقع احد قضبان العجلة هنا ، وبعبارة اخرى فانه عندما يؤكسد انزيم الماليت دي هيدروجينيز (malate dehydrogenase) الماليت الى الاوكسالواسيتيت يختزل

العامل المرافق المتخصص للانزيم NAD^+ الى $NADH$. وتقترن مرحلتا الاكسدة والاختزال في التفاعل اقترانا كبيرا الا انه يمكن وصفهما في جزئين . ففي الجزء الاول تتم ازالة الكترونين وبروتونين من المالميت لانتاج الاوكسالواسيتيت ، وفي الجزء الثاني يتحد الالكترونات وبروتون واحد مع NAD^+ لانتاج الشكل المختزل $NADH$



إن الكترونا واحدا فقط من تلك التي تزال من المالميت ينتقل الى NAD^+ ، في حين يتحد الالكترون الآخر مع الماء مع اظهار ميل لجعل المحلول (المنظم) حامضيا الى حد ما . ويكتب هذا التفاعل عادة بالشكل المبسط التالي :



وحتى نتذكر صيغ كل من المالميت والاوكسالواسيتيت انظر الى الملاحظات الواردة في الجزء (٩-١) .

٨-٣ الفلافين احادي النيوكليوتيد

(Flavin mononucleotide; FMN)

ان $NADH$ الناتج من تفاعل انزيم المالميت دي هيدروجينيز وانزيمات ميتوكوندريونات معينة اخرى يتأكسد ثانية الى NAD^+ بتمرير الالكترونين الى الجزء

الملحق في البروتين الفلافيني . وهذا البروتين، شأنه شأن المكونات الأخرى لسلسلة نظام نقل الإلكترونات، يشكّل جزءاً لا يتجزأ من الغشاء الداخلي للميتوكوندريونات . ان الجزء الملحق المسمى بالفلافين أحادي النيوكليوتيد (FMN)، وهو الحامل الثاني لنقل الإلكترونات في السلسلة، يزودنا بآلية نقل الإلكترونات هذه . ويحفز بروتين هذا الحامل إزالة الكترولين من NADH وهكذا يعمل الانزيم . وفي الحقيقة، يوضح هذا المثال الخلاف البسيط في المعنى الذي يوجد أحياناً (وليس دائماً) بين "الحامل" و"الانزيم" . ينقل الـ ابوانزيم الإلكترونات إلى FMN المحكم الارتباط، وهكذا فإن التركيب الإجمالي (والذي يحتوي أيضاً على الحديد والكبريت) يمثل كلا من الحامل الثاني في السلسلة وانزيم NADH دي هيدروجينيز .

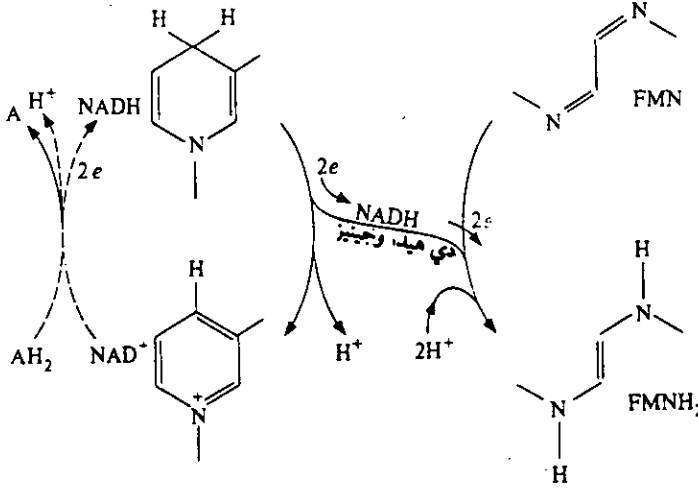
وقد تم وصف التغيرات الجزئية التي تحدث عندما يتأكسد NADH ويختزل FMN في الأجزاء (٢-٥) و(٤-٥)، غير ان خصائصها الأساسية موضحة في الشكل (٣-٨) . وهناك تعقيد ثانوي وهو عندما يتأكسد NADH فإنه يفقد الكترولين وبروتونا واحداً، في حين أنه عندما يختزل FMN فإن الكترولين وبروتونين يدخلان إلى الجزئية . ويلتقط أيون الهيدروجين الإضافي من البيئة المحيطة . ان أيونات الهيدروجين مسؤولة عن حموضة الوسط، ولما كانت السوائل الخلوية تحتوي على محاليل صاعدة فإنه يلاحظ انخفاض بسيط فقط في الرقم الهيدروجيني للسائل الموجود خارج الغشاء الداخلي للميتوكوندريونات .

وهنا سؤال هام يمكن ان نسأله الآن: هل ان الفرق بين جهد التأكسد والاختزال لنظام $NADH/NAD^+$ وذلك لنظام $FMNH/FMN$ كاف للسماح لبناء جزئي ATP من ADP و P_i ؟ يمكن الحصول نظرياً على التغير في الطاقة تحت الظروف المعيارية بادخال قيم E'_0 . الملائمة في المعادلة (٧-٧) . ولما كانت، ولسوء الحظ قيم E'_0 لنظام $NADH/NAD^+$ معروفة (-٣٢٠ فولت) فإن القيمة الدقيقة لـ FNM ليست معروفة . ومن المحتمل ان تكون موجبة أكثر بقليل بالمقارنة مع نظام

الرايبوفلافين الموضح في الشكل (٣-٧). وإذا ما اخذنا القيمة - ١٥٠ فولت، فإننا نحصل تقريبا على قيمة ٣٣ كيلو جول/ مول. وهذه كافية لان تسمح للتفاعل



المقترن: لان يكون عكسيا بشكل حر. وتوضح الادلة المخبرية بانه يتم بناء ATP عند هذه المرحلة.



شكل ٣-٨

وضع البروتونات والالكترونات في تفاعل انزيم NADH دي هيدروجينيز (صيغة جزئية). يدخل بروتون واحد الى المحيط نتيجة تأكسد كل جزيء من المادة المتفاعلة (AH₂). كما يدخل بروتون آخر عندما يتأكسد NADH ثانية بالاقتران مع FMN، غير ان FMN يحتاج الى بروتونين من المحيط لمرافقة الالكترونين الناتجين من NADH.

٨ - ٤ انزيم السوكسينيت دي هيدروجينيز والفلاين ادينين ثنائي النيوكلوتيد

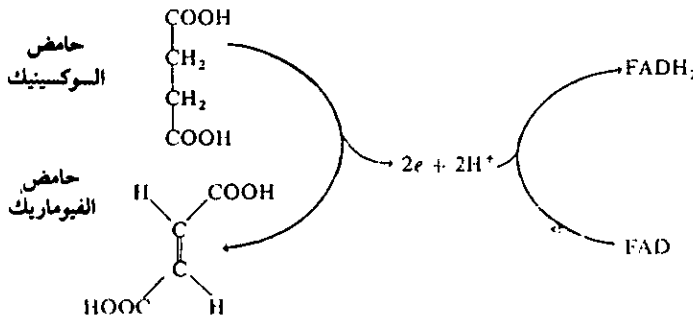
(Succinate dehydrogenase and FAD)

بالمقارنة مع المواد المتفاعلة الاربع المؤكسدة والمشتقة من الاسيتيل مرافق انزيم أ، يعد حامض السوكسينك استثناء في عدم تحريره الالكترونات الى NAD،

ويوجد بدلا من ذلك ليبيد بروتيني فلافيني (lipoflavoprotein) يحفز بشكل متخصص اكسدة السوكسينيت الى الفيوماريت ويعرف بانزيم السوكسينيت دي هيدروجينيز.

والبروتينات الفلافينية بروتينات مقترنة تحتوي على مشتق من الرايبوفلافين كجزء ملحق . ان البروتين الذي يؤكسد NADH (الجزء ٨-٣) هو مثال على واحد من هذه البروتينات والتي يكون الجزء الملحق فيها الفلافين احادي النيوكليوتيد (FMN)، وعلى النقيض من ذلك يحتوي السوكسينيت دي هيدروجينيز على الفلافين ادينين ثنائي النيوكليوتيد (FAD). ويتكون FAD من نيوكليوتيدات AMP و FMN المرتبطتين مع بعضهما برابطة ثنائي الفوسفات لتكوين ثنائي نيوكليوتيد.

ولقد جرى وصف تركيب FAD في الجزء (٥-٤)، ويجب مقارنته مع ذلك لثنائي النيوكليوتيد NAD (الجزء ٥-٢)، ويختزل جزء الرايبوفلافين في FAD بالالكترونات المشتقة مباشرة من السوكسينيت بدون تدخل NAD



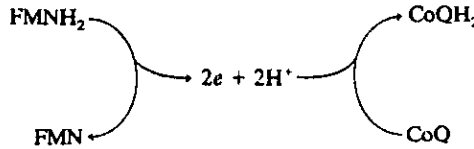
ومن الجدير بالذكر ان السوكسينيت يتأكسد الى الحامض ثنائي الكربوكسيل غير المشبع (شكل ترانس trans) المسمى بالفيوماريت وليس ابدا الى الايزومر سيس (cis)

وعند اختزاله بهذه الطريقة، يتأكسد الـ $FADH_2$ ثانية وذلك بتمرير الكترولونات الى اليوبيكوينون (ubiquinone) تماما بنفس الطريقة التي سيتم وصفها بالنسبة لاعادة اكسدة $FMNH_2$ في الجزء التالي.

٨ - ٥ اليوبيكوينون (Ubiquinone)

تحتوي الميتوكوندريونات على كمية هامة من الكوينون تعرف باليوبيكوينون (ubiquinone) او مرافق الانزيم Q (Coenzyme Q). ويشتمل اختزالها على اضافة الكترولين مع بروتونين معا مما ينتج عنه نقصان في عدد الروابط المزدوجة من اربع الى ثلاث روابط (شكل ٨-٤).

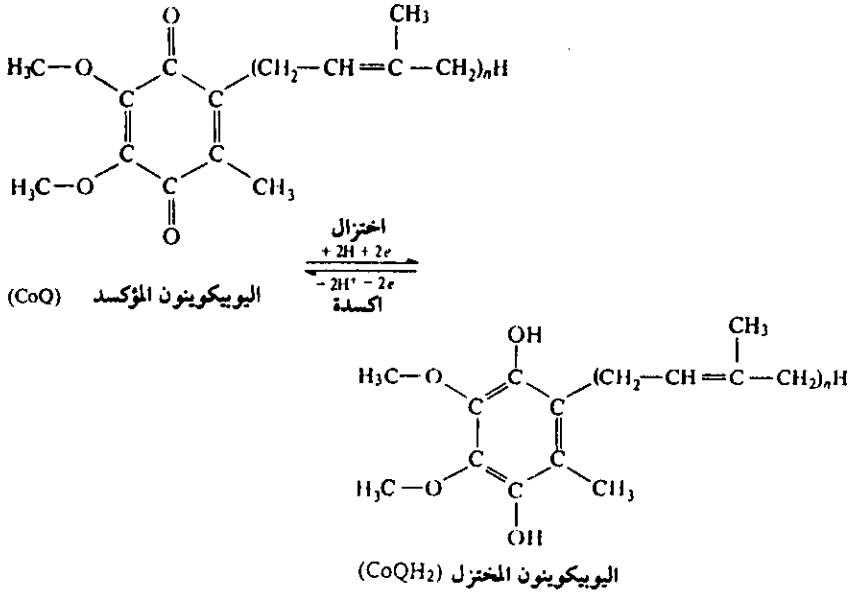
يتأكسد $FMNH_2$ بواسطة يوبيكوينون الميتوكوندريونات الى FMN مما يؤدي الى اختزال اليوبيكوينون الى ثنائي الفينول:



وكما ذكرنا في الجزء (٨-٤)، فان اعادة اكسدة $FADH_2$ ، الجزء الملحق لانزيم السوكسينيت دي هيدروجينيز تتم بطريقة مطابقة.

وتؤدي السلسلة الجانبية الطويلة وغير المشبعة في الانزيم Q الى ذوبان الجزيء بسهولة في ليبيدات الغشاء الداخلي للميتوكوندريون، وهي لا ترتبط ارتباطا وثيقا مع البروتين لذا فانها تستطيع الانتشار لمسافات قصيرة في الغشاء. وعليه يمكن اعتبارها حاملا بالمعنى الادق بخلاف FMN و FAD وكما سنرى لاحقا (الجزء ٨-٨) يقسم

نظام نقل الالكترونات مكانيا بالفعل الى جسيمات منفصلة ، ووظيفة مرافق الانزيم Q ازالة الالكترونات من جسيم واحد (رقم ١) وايصالها لجسيم اخر (رقم ٣) .

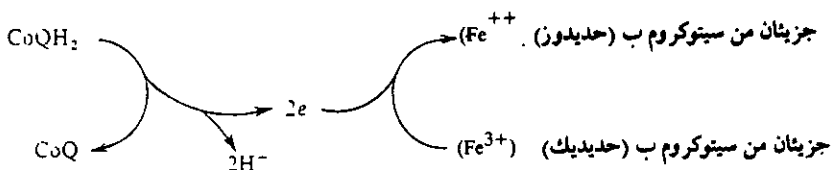


شكل ٨ - ٤

تركيب البوبيكوينون المؤكسد والمختزل (مرافق الانزيم Q) (تساوي ١٠ n في ميتوكوندريونات الثدييات و٦ في ميتوكوندريونات معظم الكائنات الحية الدقيقة).

٨ - ٦ السيتوكروم ب (Cytochrome b)

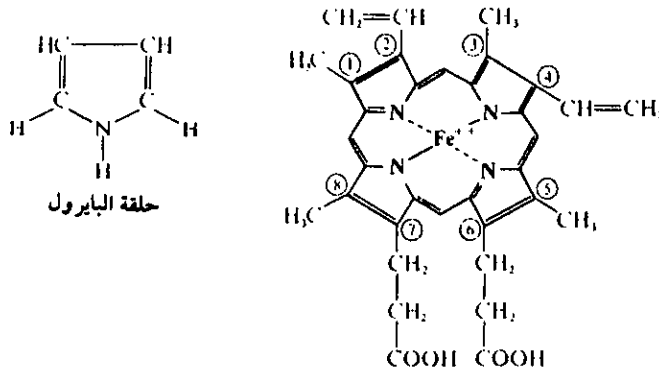
لا بد لبوبيكوينون الميتوكوندريونات المختزل (CoQH₂) من ان يتأكسد ثانية اذا ما اريد له الاستمرار في العمل كحامل الكترونات قادر على استقبال الالكترونات من FMNH₂ . ينتقل الالكترonan الى ليبيد بروتيني يعرف بالسيتوكروم ب ، الذي يحتوي كما هي الحال في جميع السيتوكرومات الاخرى ، على ايون حديد يتعرض لأكسدة واختزال عكسيين بين حالات الحديدوز والحديدك .



ولما كان التفاعل $(\text{Fe}^{3+} + \text{e} \rightleftharpoons \text{Fe}^{2+})$ يحتاج الى انتقال الكترون واحد فقط، فان جزئين فقط من السيتوكروم ب يدخلان في اكسدة جزيء واحد من اليويكويونون المختزل. ويستقر البروتونان المنطلقان من التفاعل مؤقتا في المحلول الصاد المجاور، ويمكن تفسير ذلك احصائيا في مرحلة الانزيم المؤكسد للسيتوكروم التي سيرد وصفها فيما بعد.

ان سيتوكروم ب، شأنه شأن العديد من السيتوكرومات الاخرى المشاركة في نظام نقل الالكترونات في الميتوكوندريونات، ذو اهمية لان الجزء الملحق فيه هو مجموعة هيم تحتوي على الحديد. وتسمى المجموعة الموجودة في السيتوكروم ب بالبروتوهيم (protohaem) وبعد نفس الجزء الملحق مكونا هاما من مكونات الهيموجلوبين والميوجلوبين. وينتمي البروتوهيم الى عائلة من المركبات تعرف بالبورفيرينات (porphyrins) يگون معظمها صبغات بيولوجية هامة. وكما هي الحال في البورفيرينات الاخرى يحتوي البروتوهيم على اربع حلقات بايول (pyrrole rings) كنواة له (شكل ٥-٨). وهذه النواة عطرية (aromatic) الى حد كبير اذ تحتوي كل رابطة على بعض خصائص الرابطة المفردة والرابطة المزدوجة، وهكذا وكما هي الحال في البنزين او قواعد البيورين والبيريميدين فمن غير الممكن وضع صيغة تمثل بشكل دقيق موقع نوعي الرابطين المختلفتين، وفي البورفيرينات المتعددة، كثيرا ما ترتبط مجموعات جانبية مختلفة بالنواة عند ذرات الكربون الشاهي الخارجية. وبالنسبة للبروتوهيم (شكل ٥-٨) فان المجموعات الجانبية المرقمة من ١ الى ٨ مشار اليها بالحرف الخفيف الطباعة. ان نواة البورفيرين مسطحة (مستوية)، وكما هي الحال في

بروتوهيم الهيموجلوبين او السيتوكروم ب ، فكثيرا ما يوجد ايون حديد مركزي مرتبط بـ اربع روابط متناسقة مع ذرات النيتروجين الاربعة . وبالرغم من ان الحديد كثيرا ما يرتبط مع البورفيرينات بهذه الطريقة ، فان ايونات موجبة اخرى قد توجد بدلا منه ، وحالة واضحة على ذلك المغنيسيوم الذي يوجد في المجموعة الشبيهة بالبورفيرين في الكلوروفيل ، وفي الفلافينات والسيتوكرومات المختلفة ترتبط الاجزاء الملحقة بالطبع ايضا مع بروتينات مختلفة :

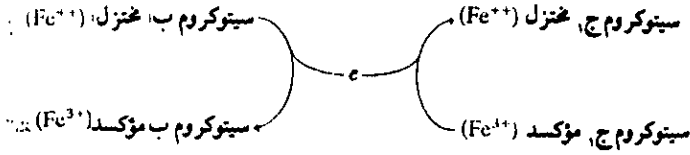


شكل ٨ - ٥

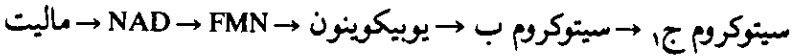
البروتوهيم - الجزء الملحق للسيتوكروم ب والهيموجلوبين والميوجلوبين . تحتوي نواة البورفيرين (الحرف السميكة الطباعة) على ثمان مواقع للمجموعات الجانبية ، ويشار الى مواقع البروتوهيم (بالحرف الخفيف الطباعة) ويحتوي ايون الحديد على اربع روابط متناسقة مع ذرات النيتروجين .

٨ - ٧ السيتوكرومات الاخرى (The other cytochromes)

يتأكسد سيتوكروم ب المختزل ثانياً بتمرير الكترون الى بورفيرين ليبيد بروتيني ثان وهو السيتوكروم ج_١ (cytochrome c_١) الذي يتحول الحديد فيه نتيجة لذلك من حالة الحديديك الى الحديدوز :



وهكذا فان الالكترونات المشتقة من تفاعل انزيمي كتلك التي يحفزها انزيم المالميت دي هيدروجينيز تصل سيتوكروم ج، عبر المسار التالي:



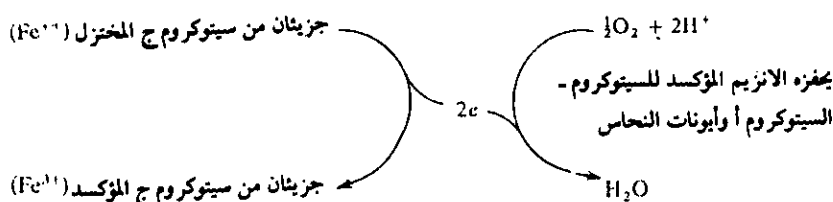
وتكون الوجهة النهائية للالكترونات الاكسجين الذي تصله من السيتوكروم ج، عبر سيتوكرومين اضافيين على الاقل يعرفان بالحروف ج (c) و أ (a). وكما هي الحال في السيتوكروم ب، يحتوي هذان السيتوكرومان على حلقة بورفيرن مع حديد في المركز. ويقرن نقل الالكترونات مع تغيير في الشحنة من الحديدك إلى الحديدوز في السيتوكروم المستقبل ومع تغيير في الشحنة في الاتجاه المعاكس في السيتوكروم المزود. ويمكن مقارنة كل تغيير باختزال السيتوكروم ج، بواسطة السيتوكروم ب المختزل.

ان بورفيرن سيتوكروم ج، وج متطابقان ويشبهان البروتوهيم في سيتوكروم ب فيما عدا ارتباط مجموعات الفينيل (vinyl groups) في السلسلتين الجانبيتين (٢) و (٤) (شكل ٨ - ٥) إلى جذري سيستين في جزيء الليبيد البروتيني. ويشبه بورفيرن السيتوكروم أ البروتوهيم فيما عدا احلال مجموعة الميثيل في الموقع ٨ بمجموعة الديهايد (CHO-) ووجود سلسلة جانبية اليقاتية متفرعة عند الموقع ٢ بدلا من مجموعة الفينيل. ان جميع السيتوكرومات، باستثناء واحد منها، غير قابلة للذوبان لارتباطها الوثيق مع الغشاء الداخلي للميتوكوندريونات والاستثناء هو السيتوكروم ج الذائب في الماء، ذلك الذي يؤدي دورا شبيها باليوبيكوينون، اذ يعمل كحامل قابل للانتشار بين سيتوكرومات ثابتة في جسيمين مختلفين لنقل الالكترونات يتعدان عن بعضهما

بمسافة قصيرة (الجزء ٨-٨). ويلخص الجدول (١-٨) بعض الفروق بين سيتوكرومات الميتوكوندريونات. وسوف نلاحظ ان الفرق بين جهود التأكسد والاختزال المعيارية الملائمة هو بشكل يؤدي الى انتاج ATP عند مرور الالكترونات من سيتوكروم ب المختزل الى سيتوكروم ج، المؤكسد، غير ان ATP لا يمكن ان يتكون عند مرور الالكترونات من سيتوكروم ج، الى سيتوكروم ج أو من سيتوكروم ج الى سيتوكروم أ.

والرباط الطرقي لسلسلة نقل الالكترونات هو معقد ليبيد بروتيني يعرف بالانزيم المؤكسد للسيتوكروم (cytochrome oxidase). ويسمى بهذا الاسم لان الالكترونات التي يستقبلها من السيتوكروم ج المختزل تمر الى الاكسجين الجزيئي. وتركيبه الدقيق غير معروف تماما الا انه يحتوي على بروفيرين وايزونحاس مما يعطي السيتوكروم النقي لونا مائلا الى الخضرة. إن البروفيرينين متطابقان (الجدول ١-٨) ويرمز الى البروتينين المقترنين اللذين يحتويانها بالسيتوكروم أ وأب على التوالي. ويمكن تمييزهما عن طريق حساسيتهما المختلفة لسموم معينة، وبشكل خاص فان اول اكسيد الكربون (CO) يحمّد السيتوكروم أ. ان جهد التأكسد والاختزال المعيارى للجزء سيتوكروم أ يقارب + ٣٨٠. ويبدو انه يتم بناء جزيء من ATP عند مرور الالكترونات من بروفيرين سيتوكروم أ الى ذلك في سيتوكروم أ.

ولا تعرف الآلية التي ينقل بواسطتها سيتوكروم أ المختزل الكتروناته الى الاكسجين الجزيئي، غير انه يمكن تمثيل العملية الاجالية على النحو التالي :



جدول ٨ - ١
الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمستوكرومات

الستوكروم	الموقع	الارتباط	E'_0 بالفولت	الوزن الجزيئي	ملاحظات على التركيب الكيميائي (مواقع الأرقام كما في الشكل ٥-٨)
ب	جسيم نقل الإلكترون ٣	نعم	$0.07+$	29000	مجموعات فينيل ($CH=CH_2$) في الموقعين ٢ و٤
ج ١ ج ٢ ج ٣ ج ٤ ج ٥	جسيم نقل الإلكترون ٣ حامل متحرك من جسيم نقل الإلكترون ٣ إلى ٤	نعم لا	$0.22+$ $0.25+$	37000 17500	مجموعة ثيوإيثر [إسرين -S-CH-CH ₃] في الموقعين ٢ و٤ كما في ج ١
أ + أ _٣ (الانزيم المؤكسد للمستوكروم)	جسيم نقل الإلكترون ٤	نعم	$0.29+$	200000	مقد يحتوي على بورفيرين واثيني نحاس. يحتوي كل هيم على سلسلة تضم ١٧ ذرة كربون في الموقع ٢ ومجموعة فينيل في الموقع ٤ ومجموعة الديهايد (-CHO) في الموقع ٨

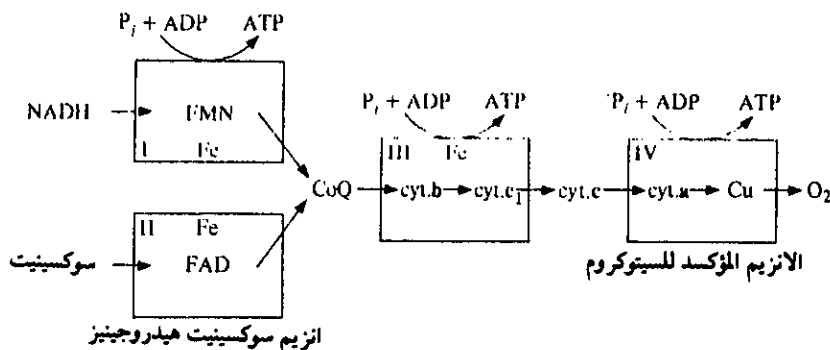
لاحظ انه لما كان تحويل $\frac{1}{2}O_2$ الى H_2O يحتاج الى الكترونيين وبروتونين ، فانه من الضروري ، ولاسباب تتعلق بقياس اتحاد العناصر ، ان نشير الى مشاركة جزيئين من سيتوكروم ج . ويلعب النحاس المرتبط مع سيتوكروم أ دورا في التفاعل الذي يؤدي الى اختزال الاكسجين ومن المحتمل انه يتعرض الى تغير في الشحنة من النحاسوز الى النحاسيك اثناء العملية .

٨ - ٨ موقع الفسفرة التأكسدية في الخلية

(The site of oxidative phosphorylation in the cell)

لاحظنا في الفصل الاول ان الميتوكوندريون تتكون من غشاء داخلي مثني وغشاء خارجي منفصل . وهناك دليل للقول بان مكونات نقل الالكترونات من NAD الى الانزيم المؤكسد للسيتوكروم تتوضع في جسيمات صغيرة (جسيمات نقل الالكترونات) مكونة جزءا لا يتجزأ من الغشاء الداخلي . وبواسطة تقنيات التجزئة اصبح من المحتمل تحطيم هذه الجسيمات وبالتالي ايضاح انها تتألف من اربعة جسيمات فرعية مرتبطة باحكام مع بعضها . وترقم هذه الجسيمات عادة بالارقام ١ و ٢ و ٣ و ٤ .

ويحتوي الجسيم ١ على FMN ، كما انه مسؤول عن مرور الالكترونات من NADH الى اليوبيكوينون (شكل ٨-٦) . وجسيم ٢ هو السوكسينيت دي هيدروجينيز . أما جسيم ٣ فيحتوي على عدة عوامل مساعدة منها السيتوكروم ب وج . اما جسيم ٤ فهو الانزيم المؤكسد للسيتوكروم . وظاهر الامر ان كلا من اليوبيكوينون والسيتوكروم ج لا يرتبطان باي جسيم بل يعملان كحوامل الكترونات متحركة بين الجسيمات . وتتم الفسفرة التأكسدية نتيجة نقل الالكترونات في الجسيمات ١ و ٣ و ٤ وليس في الجسيم ٢ ، وذلك طبقا للملاحظة القائلة بان اكسدة السوكسينيت تنتج جزئ ATP اقل مما تنتجه اكسدة الماليك والايزوستريت والفا - كيتوجلوتاريت ، والتي تمرر جميعا الكتروناتها عبر NAD الى الجسيم ١ . ويحتوي كل جسيم ايضا باستثناء الجسيم ٤ على كميات هامة من بروتين الحديد غير الهيمي .



شكل ٨ - ٦

مخطط لتجمع نقل الالكترونات موضحا الجسيمات الاربعة (وبالرغم من انها رسمت منفصلة الا انها ترتبط باحكام مع بعضها. ان مرافق الانزيم Q والسيتوكروم ج متحركان وينقلان الالكترونات مكوكيا بين الجسيمات عند النقاط المشار اليها. لاحظ ان بناء الـ ATP يتم في الجسيمات ١ و ٣ و ٤. تدل Fe (الحديد) على بروتين الحديد غير الهيمي).

٨ - ٩ الفسفرة التأكسدية (Oxidative phosphorylation)

ان الوظيفة الرئيسية لنظام نقل الالكترونات في الميتوكوندريونات هي بناء الـ ATP ويمكن قياس كمية الفوسفات غير العضوي (P_i) التي ترتبط مع ADP لتكون ATP ، كما يمكن قياس كمية الاكسجين المتحول الى الماء. ولقد تم التوصل الى هذا باستخدام كل من الميتوكوندريونات المعزولة السليمة وجسيمات الغشاء الداخلي المشتقة من الميتوكوندريونات بواسطة التحلل الجزئي. وتعرف نسبة عدد ذرات الفوسفور غير العضوي الداخلة في بناء ATP الى عدد ذرات الاكسجين المستهلكة بالنسبة (P : O) . ان نسبة (P : O) التي تم قياسها عند اكسدة NADH تعادل تقريبا ٣.٠ في حين تساوي تلك لأكسدة السوكسينيت ٢. وهذا يتفق مع التوقعات في الجزء (٨-٧) اذ انه يعني بناء ATP أقل عندما يتأكسد السوكسينيت بالمقارنة مع المواد المتفاعلة المألوت او الايزوستريت او الفا - كيتوجلوتارات.

ولقد اوضحنا في الفصل السابق ان بناء ATP كان عملية مستهلكة للطاقة شكليا وانها تتضمن استخدام حوالي ٣٣ كيلو جول / مول . وهكذا فانه اذا تم بناء ٣ مولات ATP من ADP والفوسفات غير العضوي فان الطاقة الملتقطة تساوي ٣ × ٣٣ أو ٩٩ كيلو جول . وفي الجزء ٨٧ اوضحنا ان اكسدة NADH منتجة للطاقة وانه يتحرر حوالي ٢٢٠ كيلو جول / مول . وهكذا، ومن وجهة نظر التقاط الطاقة فان الكفاية التي تنتقل بها الالكترونات من NADH عبر سلسلة نظام نقل الالكترونات تساوي :

$$\frac{99}{220} \times 100 = 45\%$$

وبشكل مماثل، فانه عندما يتكون مولان من ATP نتيجة تدفق الالكترونات من $FADH_2$ الى الاكسجين تكون الكفاية مساوية لـ :

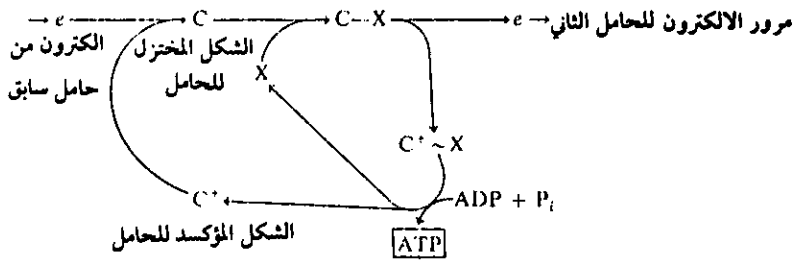
$$\frac{33 \times 2}{152} \times 100 = 43.4\%$$

وتفترض هذه الحسابات حدوث التغيرات في الطاقة تحت ظروف معيارية . وقد تكون الكفاية في الخلية الحية مختلفة نوعا ما، حيث تسود ظروف غير معيارية (على سبيل المثال المحاليل ليست مولارية) . ومن المهم ان نلاحظ ان هذه الارقام لا تقل شأننا عن تلك للعديد من الآلات التي يصنعها الانسان - فالآلات البخارية والسيارات على سبيل المثال تعمل عند كفايات تقل عن ١٥٪ .

لقد وجد ان الميتوكوندريونات المحرومة من الاكسجين لا تظهر فسفرة تأكسدية هامة . فتحت الظروف اللاهوائية تصبح كل مكونات سلسلة نقل الالكترونات في حالة من الاختزال وتبقى كذلك، وعليه، يتوقف كل من تدفق الالكترونات عبر السلسلة وبناء ATP . وبشكل مماثل تمتلك بعض السموم - كأول اكسيد

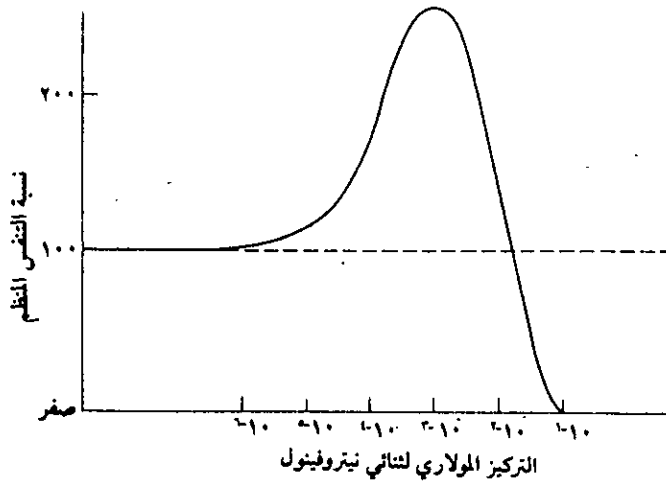
الكربون والسيانيد - القدرة على التفاعل مع بعض مكونات السلسلة (على سبيل المثال الانزيم المؤكسد للسيتوكروم) لتوقف نقل الالكترونات مما يمنع الفسفرة التأكسدية .

وكما شاهدنا في الجزء السابق ، فان من المعتقد ان بناء جزيئات ATP الثلاثة الناتجة عن مرور الالكترونات من NADH اسفل سلسلة نقل الالكترونات يتم عند ثلاث نقاط منفصلة في السلسلة ، ولا تعرف بالضبط الآلية الدقيقة التي تتم بها هذه العملية . وهناك دليل يوحى بانه عندما يمرر الشكل المؤكسد للحامل C الالكترونات فانه يحتفظ بطاقة الاكسدة نتيجة التكوين المتزامن لمركب ذي طاقة عالية يمكن تمثيله على سبيل المثال بـ $C^+ \sim X$. ومن المعتقد ان تحطم هذا المركب يقترن بشكل مباشر او غير مباشر مع نظام $ADP \rightarrow ATP$ بحيث يصبح التفاعل في ابسط اشكاله :



تسبب سموم معينة تعرف بعوامل فك الاقتران "uncoupling agents" (على سبيل المثال ٢ ، ٤ - ثنائي نيتروفينول ومثيلاتها) زيادة في نسبة تدفق الالكترونات اسفل السلسلة وبالتالي الى استهلاك اكبر للاكسجين ، ومع ذلك فانه لا يتوقف بناء ATP . ويعتقد ان ذلك يعزى الى ان هذه العوامل تسبب كسر الرابطة بين C و X (حرارة) $C^+ \sim X \rightarrow C^+ + X$ ، مما يوفر C^+ بشكل أسرع للمزيد من نقل الالكترونات . وبعبارة اخرى ، فان الفسفرة المصاحبة للتأكسد هي في العادة محددة الخطوة التي تعمل كفرملة احتكاك لمجمل العملية . ويمكن مقارنة ذلك بحالة

سيارة تقاد بقابض منزلق (slipping clutch) ، وكلما سمح لهذا بمزيد من الانزلاق فلا بد من زيادة الضغط على المُسرّع (accelerator) للحفاظ على سرعة ثابتة حتى لا تبقى في نهاية الامر كمية غاز قادرة على التعويض عن القابض المضغوط بالكامل ، وعندئذ تنقطع الحركة . ويوضح الشكل (٧-٨) كيف يحفز مبيد الحشرات ٢، ٤ - ثنائي نيترو-٦- ميثيل فينول (DNOC) امتصاص الاكسجين عند مدى تركيزي معين اذ يلي الزيادة في التركيز عن ١٠-٣ مولار موت النبات .



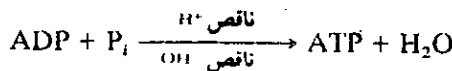
شكل ٧ - ٨

تأثير ثنائي نيترو فينول على تنفس كلوريللا فولغاريس (*Chlorella vulgaris*) الجائعة (الرقم الهيدروجيني ٧ ودرجة الحرارة ٣٠°م وفي الظلام) .

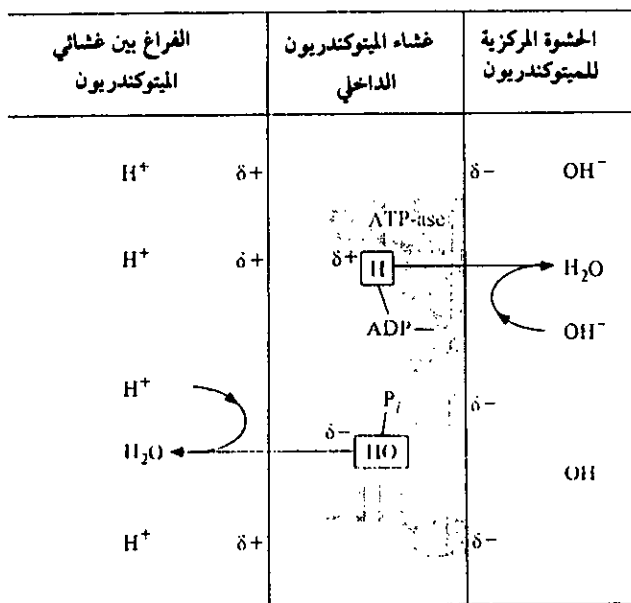
ان اعتراضا رئيسيا لنظرية المعقد الوسطي ذي الطاقة العالية (والتي يمثل ما ذكر اعلاه احد مظاهرها ليس الا) هو عدم عزل معقد كهذا على الاطلاق . وعلاوة على ذلك ، فان النظرية لا تفسر سبب وجود غشاء ميتوكوندريونات متكامل كأمر لا غنى عنه لحدوث الفسفرة . ولهذا اقترحت نظريات اخرى .

وقد طرحت احدى هذه النظريات وجود مركب وسطي إلا أنه احدى المكونات الجزيئية الكبيرة التي لا تتجزأ من الغشاء . وتقول هذه النظرية بتعرض هذا المركب الوسيطى لتغيير تشكلى (قارن مع الجزء ٣-٩) يؤدي الى انتاج شكل ذي طاقة عالية نتيجة نقل الالكترونات بالقرب منه . وهذا الشكل ذو الطاقة العالية يتحلل بعد ذلك عن طاقته بطريقة تؤدي الى بناء ATP . وتذكرنا هذه النظرية بتلك المقترحة لتفسير انقباض العضلات (الجزء ٢٠-٤) والتي يتحلل اثنائها ATP ماثيا لانتاج ADP والفوسفات غير العضوي .

واكثر الافتراضات الحالية شيوعا ما يعرف بالنظرية الكيميائية الاسموزية (Chemiosmotic theory) التي افترضها هـ. لونديجارد (H. Lundegardh) اولا وطورها بالتالي ب. ميتشيل (P. Mitchell) . وتفترض هذه النظرية ان الحوامل المسؤولة عن نقل الالكترونات تكون مرتبة في الغشاء الداخلى للميتوكوندريونات بحيث تؤدي نشاطات تأثيراتها المشتركة الى ضخ أيونات الهيدروجين الى خارج الغشاء وأيونات الهيدروكسيل الى داخله . وهذا يؤدي الى انتاج فرق في الجهد عبر الغشاء بحيث يصبح الجانب الخارجى (أي الاقرب الى الغشاء الخارجى) موجبا بالمقارنة مع الجانب الداخلى . ويفترض ان ينتج عن هذا التدرج امتصاص ايونات الهيدروكسيل من ايونات الفوسفات غير العضوي المتصلة مع انزيم التحليل المائى لـ ATP (ATPase) المرتبط بالغشاء لتعادل ايونات الهيدروجين الموجودة على الجانب الخارجى من الغشاء . كما يفترض ازاحة ايونات الهيدروجين بشكل مماثل من مكان نشط قريب حيث يرتبط الـ ATP ، ثم تتحرك بطريقة تؤدي الى معادلة ايونات الهيدروكسيل في الجانب الداخلى من الغشاء (شكل ٨-٨) . وهكذا ، وحسب هذه الفرضية ، تكون النتيجة تفاعل ازالة ماء (dehydration reaction) اي ان انزيم التحليل المائى لـ ATP يعمل بشكل عكسي يؤدي الى بناء ATP :



ولهذه النظرية فوائد معينة، إذ تم ايضاح عدم نفاذية غشاء الميتوكوندريونات لايونات الهيدروجين وبالتالي فان نظام ضخ نشط يصبح امرا مقبولا. وعلاوة على ذلك يوجد بالفعل جهد عبر غشاء الميتوكوندريونات عندما يحدث نقل للالكترونات بحيث يكون الجانب الخارجي موجبا بالمقارنة مع الجانب الداخلي. كما ان انزيم التحليل المائي لـ ATP يوجد في اغشية عديدة ويرتبط احيانا بحركة الايونات (قارن على سبيل المثال مضخة الصوديوم، الجزء ١٧-٦). واخيرا فان المواد الفاكهة للاقتران (uncouplers) في الفسفرة التأكسدية تجعل الغشاء مرشحا لدخول ايونات الهيدروجين وهكذا تميل الى خفض الشحنة عبر الغشاء تلك التي يفترض انها ضرورية لتفاعل ازالة الماء بين ADP والفسفات غير العضوي المرتبط بانزيم التحليل المائي لـ ATP (شكل ٨-٨). ويتضح في هذا الشكل ان الانزيم مرتبط مع الجانب الداخلي للغشاء الداخلي للميتوكوندريونات. وثمة ادلة عن امكانية



شكل ٨ - ٨

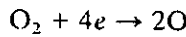
رسم تخطيطي يوضح النظرية الكيميائية الاسموزية للفسفرة التأكسدية

وجوده في الواقع على الجسيمات الشبيهة بالعقد (knob - like) والتي اوضحت صور المجهر الالكتروني ارتباطها بسويقات (stalks) تندفع الى الحشوة الداخلية .

٨ - ١٠ قياس الفسفرة التأكسدية

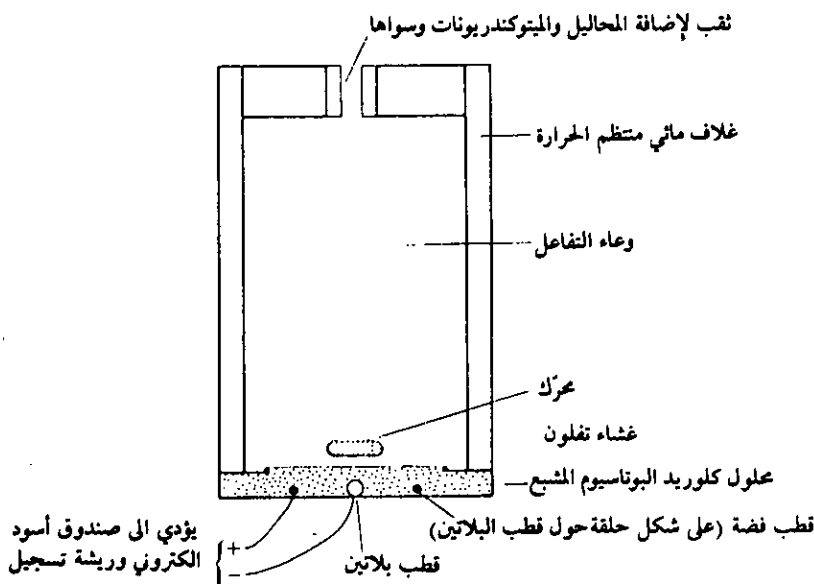
(Measurement of oxidative phosphorylation)

استخدمت الدراسات المتعلقة بوظائف الميتوكوندريونات بعض التقنيات الفيزيائية المتطورة جدا، والتي تقع معظمها خارج نطاق هذا الكتاب . غير ان من المرغوب فيه الاشارة الى الطرق المستخدمة في قياس امتصاص الاكسجين . قد يكون القراء صادفوا المانومتر الخاص الذي طوره و. فاربرغ (O. Warburg) في العشرينات من هذا القرن ولهذا المانومتر القدرة على قياس امتصاص الاكسجين بواسطة الميتوكوندريونات عن طريق تتبع التغيرات في ضغط الغاز . وهناك جهاز اكثر ملائمة يستخدم الآن بشكل واسع يعرف باسم قطب الاكسجين الكهربائي (oxygen electrode) ويوضح الشكل (٨-٩) خصائصه الاساسية، ويتألف هذا الجهاز بشكل اساسي من وعاء تفاعل منظم للحرارة تدمج محتوياته بمحرك مغناطيسي (magnetic stirrer) . وتنفصل قاعدة الوعاء عن الاقطاب الكهربائية بواسطة غشاء مصنوع من التفلون (Teflon) ومنفذ للاكسجين . واسفل هذا الغشاء يوجد محلول مشبع من كلوريد البوتاسيوم ينغمس فيه القطبان الكهربائيان اللذان يتكون احدهما من الفضة والاخر من البلاتين . ويستخدم فرق جهد كهربائي مقداره ٠.٦ فولت بين هذين القطبين الكهربائيين . ويختزل الاكسجين في المحلول تحت هذه الظروف عند قطب البلاتين :



وهذا يسبب تدفق تيار بسيط بين القطبين الكهربائيين تتناسب قيمته مع تركيز الاكسجين ، ويتم عمليا معايرة الجهاز بمحاليل ذات تراكيز اكسجين معروفة

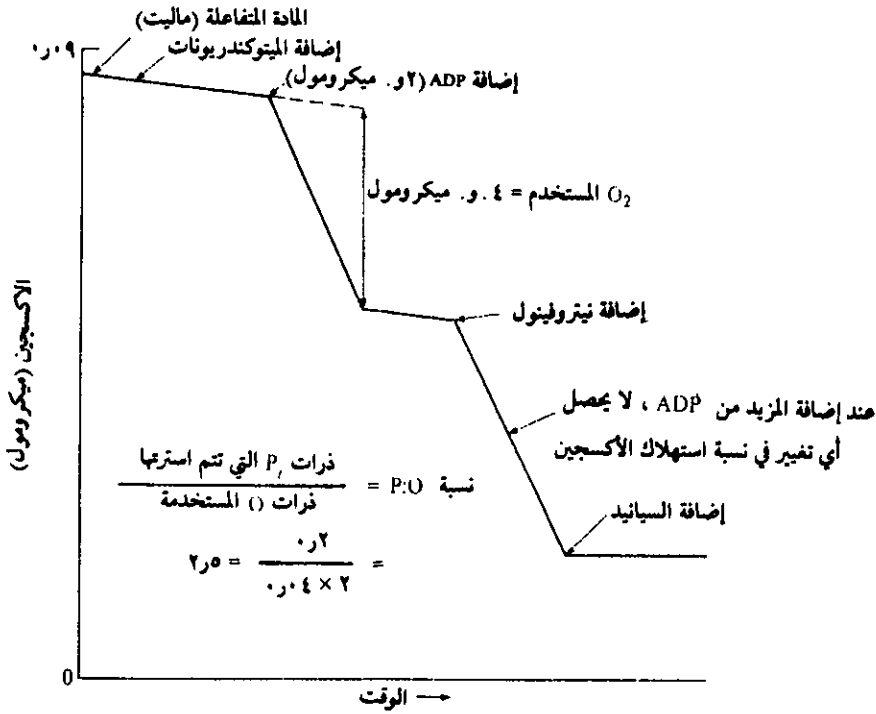
وترسم القراءات اوتوماتيكيا بواسطة ريشة تسجيل . واستخدام هذا الجهاز ليس بأصعب من استخدام قطب كهربائي زجاجي لقياس الرقم الهيدروجيني .



شكل ٨ - ٩
قطب الأكسجين الكهربي

واليك مثالا على تجربة محددة يوضح بعض التطبيقات العديدة لقطب الأكسجين الكهربي . يوضع أولا محلول صاعد من مادة متفاعلة (الماليت) في وعاء التفاعل الذي يحافظ عليه على درجة ٣٧°م . وعند اضافة ميتوكوندريونات الجرذ المحضرة بعناية (الجزء ١-٥) يحدث انخفاض بطيء في تركيز الأكسجين . وعند اضافة محلول من ADP فان استهلاك الأكسجين يزداد (شكل ٨-١٠) لانه ينشط الفسفرة التأكسدية . وعندما يتحول جميع ADP الى ATP يقل تنفس الميتوكوندريونات ثانية . وبمعرفة كمية ADP المستخدمة وكمية الأكسجين المستهلكة يمكن بسهولة حساب نسبة P:O وفي هذه التجربة فإن نسبة تساوي ٢.٥ قد تم

الحصول عليها ، وهي أقل من النسبة ٣ المتوقعة لأكسدة المالتيت وقد يكون السبب المرجح لذلك الضرر الطفيف الذي قد يلحق بالميتوكندريونات أثناء تحضيرها . وبشكل مماثل ، فإنه إذا كانت السوكسينيت هي المادة المتفاعلة المستخدمة فإن نسبة P:O والتي يتوقع أن تكون ٢ أو أقل قليلا .



شكل ٨ - ١٠

مثال يوضح النتائج التي يتم الحصول عليها باستخدام قطب الأكسجين الكهربائي .

تشير النتائج المخبرية الموضحة في الشكل (٨-١٠) الى ازدياد استهلاك الاكسجين عند اضافة ثنائي نيتروفينول . وهذا يفك اقتران الفسفرة التأكسدية (قارن مع الشكل ٨-٧) بحيث لا ينتج اي زيادة في امتصاص الاكسجين عند اضافة ADP فيها بعد ، واخيرا فان اضافة السيانيذ توقف استهلاك الاكسجين لان هذا السم هو مثبط قوي للانزيم المؤكسد للسيتوكروم .

الفصل التاسع

حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل The Tricarboxylic Acid Cycle

يتم انتاج كثير من NADH الضروري لعملية الفسفرة التأكسدية (الفصل الثامن) في سلسلة من التفاعلات تعرف بحلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل (TCA) وكثيرا ما تسمى هذه الحلقة باسم حلقة كريس (krebs' cycle) اشارة الى السير هانز كريس (Sir Hans Krebs) الذي ساعد عمله في القاء الضوء على تفاعلاتها. وبالإضافة الى وظيفتها الطاقوية، فان الحلقة مهمة كمسار يسمح بالتحويل المتبادل بين الكربوهيدرات وبعض الاحماض الامينية (الفصل الخامس عشر).

وحلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل اداة حفزية دقيقة تسبب احتراق مجموعة الاسيتيل في الاسيتيل مرافق انزيم أ والذي كما لاحظنا في الشكل (٨-١) يقع في المسار الهدمي لكل من الدهون والكربوهيدرات. وسوف نتطرق الى هذه المسارات بدءاً بالمواد الغذائية الاولية (الدهون والكربوهيدرات) في الفصلين القادمين، غير ان النقطة الاساسية التي يجب ادراكها الآن هي ان معظم الطاقة الناتجة عن هدم هذين النوعين من المواد تأتي فعلا من تحطيم الاسيتيل مرافق انزيم أ وليس من التفاعلات التمهيدية العديدة التي تؤدي الى انتاج الاسيتيل مرافق انزيم أ.

ان التفاعلات التي تشكل مجتمعة آلية حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل ممثلة بمحيط العجلة في الشكل (٨-١) والآلية تديم نفسها بنفسها . يتم تزويد الحلقة في الاسيتيل مرافق انزيم أ في البداية، وعندما تبدأ التفاعلات المتسلسلة في الحلقة الواحدة تحذف ذرتا كربون على شكل ثاني اكسيد الكربون (التنفسي). وفي الوقت نفسه تتكون قوة مختزلة على هيئة ثلاثة جزيئات من NADH وجزيء واحد من $FADH_2$. ان انتاج هذه القوة المختزلة (التي تؤدي الى توليد ATP بواسطة الفسفرة التأكسدية) هو الوظيفة الاساسية للحلقة . وبشكل واضح ، فان هناك ترابطا محكما ، على الصعيدين الوظيفي والموقعي ، بين التفاعلات التي تتم على محيط العجلة - التي سنقوم بوصفها قريبا - وبين قضبان العجلة تلك التي كانت مدار البحث في الفصل السابق .

٩ - ١ صيغ بعض المركبات الوسطية الهامة واسماؤها

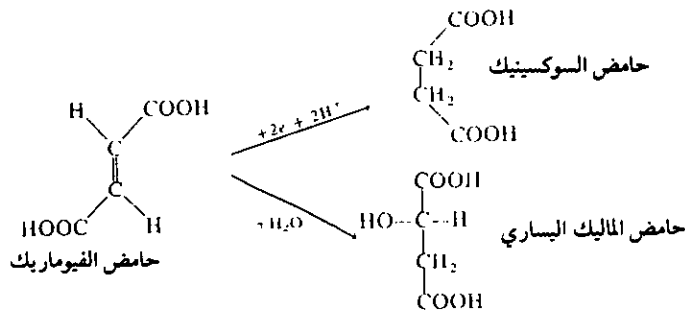
(Formulae and names of some important intermediates)

قبل ان نقوم بوصف الخطوات الانفرادية في حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل بالتفصيل ، قد يكون من المفيد الى هؤلاء الذين ليس لديهم المام سابق ، يمثل هذه المركبات ، كالاوكسالواسيتيت والستريت والفا - كيتوجلوتاريت ، ان نشير الى طرق بسيطة لتذكر تراكيب بعض المركبات ذات الالهية البيوكيميائية والعلاقات المتبادلة فيما بينها .

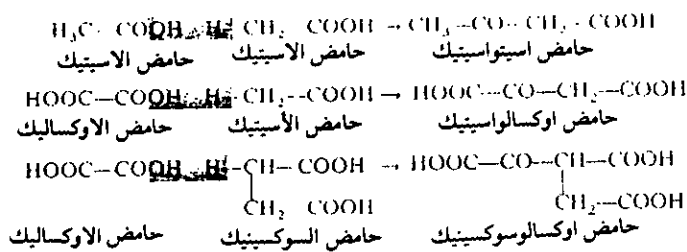
أ (ألفيوماريت والسوكسينيت والماليت

ربما صادف القاريء الحامض ثنائي الكربوكسيل غير المشبع المسمى حامض الفيوماريك (fumaric acid) بالنسبة للايزومرات الهندسية (سيس - ترانس (cis-trans)). وحامض الفيوماريك هو حامض ترانس . واذا ما شبع حامض الفيوماريك

بإضافة الهيدروجين فإنه يتم الحصول على حامض السوكسينيك (Succinic acid) ،
الذي إذا ما شبع بإضافة عناصر الماء فإنه ينتج حامض المالك (Malic acid) .
ويحتوي هذا الأخير على ذرة كربون غير متماثلة ولذا فإنه يوجد بالشكلين اليميني (D)
واليساري (L) . غير أن حامض المالك اليساري وحده يدخل في الأيض في معظم
الحالات في الخلية .



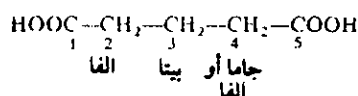
ب) الأستواسيتيت والأوكسالواسيتيت والأوكسالوسوكسينيت
يمكن اعتبار كل من هذه المركبات تراكيب مركبة ناتجة - نظريا - من تفاعل
مجموعة الهيدروكسيل في الحامض الذي يشكل الجزء الأولي من الاسم مع ذرة
هيدروجين الكيلية (alkyl) من الحامض المشار إليه في الجزء الأخير من الاسم :



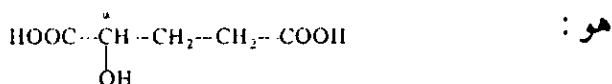
ج) الأوكساليت والمالونيت والسوكسينيت والجلوتاريت والاديبيت

لهذه الأحماض الصيغة العامة $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ حيث n تساوي
(صفر) في حامض الأوكساليك (oxalic acid) و (١) في المالونيك (malonic) و (٢)

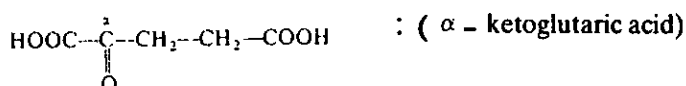
في السوكسينيك (succinic) و(٣) في الجلوتاريك (glutaric) و(٤) في الاديبيك (adipic) . ويمكن ان يرمز بالحروف او الارقام لذرات الكربون في صيغ لتمييز الواحدة عن الاخرى. وكثيرا ما يستخدم كل من العرفين التاليين الموضح استخدامهما بالاشارة الى حامض الجلوتاريك.



وهكذا، فان الفـا - هيدروكسي حامض الجلوتاريك (α - hydroxyglutaric acid)

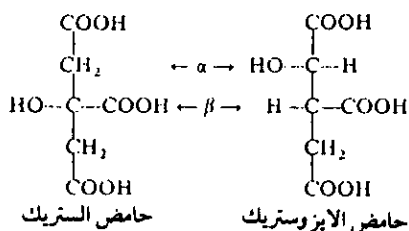


وتؤدي اكسدة هذا الكحول الثانوي الى انتاج الفـا - كيتو حامض الجلوتاريك



د (الستريت والايزوستريت

حامض الستريك (citric acid) حامض ثلاثي الكربوكسيل له الهيكل الكربوني لحامض الجلوتاريك غير ان ذرتي الهيدروجين على ذرة الكربون بيتا تستبدلان بمجموعة هيدروكسيل ومجموعة كربوكسيل. لاحظ ان التركيب متماثل حول ذرة الكربون بيتا. ويختلف ايزومر الستريت المسمى حامض الايزوستريك في موقع مجموعة الهيدروكسيل فقط اذ تقع في الموقع الفـا بدلا من ذرة الكربون بيتا.

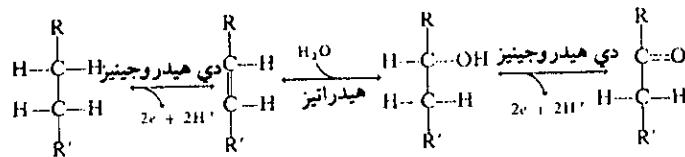


هـ) تسمية الاحماض الضعيفة واملاحها

كان من الملاحظ - ولا شك - في الاجزاء السابقة ان الكلمات «فيوماريت» (fumarate) و«حامض الفيوماريك» (fumaric acid) قد استخدمت بشكل قابل للتبادل، وقد استخدم الشكل الاكثر ملائمة لزوج الكلمات في العناوين وفي المادة المقررة. ويعود السبب في ذلك الى ان الاحماض العضوية التي تتم دراستها في هذا الجزء، بالرغم من قدرتها على فقدان ايون هيدروجين واحد لكل مجموعة حامض كربوكسيلي موجودة فعلا، تتحلل بشكل جزئي فقط عند الرقم الهيدروجيني الفسيولوجي. وبعبارة اخرى، فهي امثلة على الاحماض الضعيفة بالمقارنة مع الاحماض القوية او تلك المتحللة تماما كحامض الكبريتيك. واما بالنسبة لحامض كحامض السوكسينيك، فان لكل من الحامض غير المتحلل وقاعدته المقترنة يكون ايون السوكسينيت، موجودا في الخلايا في حالة اتزان بعضها مع بعض ولهذا، ومع ان من المفهوم ان يعمل انزيم معين على القاعدة المقترنة فقط او على الحامض فانه ليس من الضروري ان نشير الى الشكل المعين وذلك لارتباطهما باتزان منظم ذاتياً. أن نسبة أي من الشكلين في مادة كهذه تعتمد فقط على ثابت الانحلال للحامض وعلى الرقم الهيدروجيني للبيئة المحيطة (الجزء ٣-٢).

و) التسلسل العام للتفاعلات

اخيرا، وقبل ان نتناول حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل بالتفصيل، فقد يكون من المفيد للقراء ان نوجه انتباههم الى تسلسل التفاعل التالي:

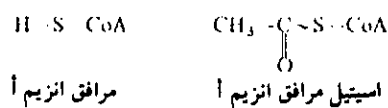


ولا يحدث التسلسل في حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل فحسب، بل في عمليات بيوكيميائية هامة اخرى ايضاً (الاجزاء ١٠-٢ و ١٠-٤). إذ تبدأ الخطوة الأولى (من اليسار الى اليمين كما هو مكتوب اعلاه) باكسدة زوج من ذرات الكربون ($\text{CH}_2 - \text{CH}_2$) مع تكوين رابطة مزدوجة. وتتضمن العملية ازالة بروتونين والكترونين. وكثيراً ما تحفز بواسطة انزيم بروتين فلافيني يختزل فيه الجزء الملحق FAD الى FADH_2 . وفي الخطوة الثانية يضاف جزيء من الماء الى المركب غير المشبع. وهكذا ينتج مشتقاً يحتوي على مجموعة الهيدروكسيل ($\text{CH}_2 - \text{CHOH}$) وتسمى الانزيمات التي تحفز مثل هذا النوع من اضافة الماء باسم (الهيدراتيزات) (hydratases). وفي الخطوة النهائية من تسلسل التفاعل هذا يتأكد المركب الهيدروكسيلي الى مركب كيتو. وهنا يزال بروتونان والكترونان ايضاً حيث تختزل الالكترونات NAD^+ الى NADH .

٩-٢ الاسيتيل مرافق انزيم أ ودخوله الى حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل (Acetyl coenzyme A and its entry into the TCA cycle)

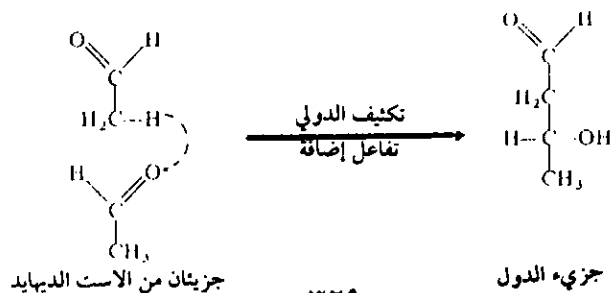
يمكن اعتبار الاسيتيل مرافق انزيم أ بمثابة الوقود الذي يسير حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل. وهو نفسه يتكون من الدهون بواسطة عملية اكسدة الاحماض الدهنية في الموقع بيتا (الفصل العاشر) ومن الكربوهيدرات، عبر مسار التحليل الجلايكولي الذي يليه الازالة التاكسدية لمجموعة الكربوكسيل من البيروفيت (الفصل الحادي عشر). وعلاوة على ذلك، يتكون الاسيتيل مرافق انزيم أ بشكل مباشر او غير مباشر من الهياكل الكربونية للاحماض الامينية غير المرغوب فيها (الجزء ٩-١١). وهكذا تلعب حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل دوراً حيوياً في عملية هدم المكونات العضوية الرئيسية الثلاثة في غذاء الحيوانات والتي تزودنا بالطاقة.

والاسيتيل مرافق انزيم أ ثيواستر (thioester) ترتبط فيه مجموعة الاسيتيل عبر رابطة كبريت الى مرافق انزيم أ :



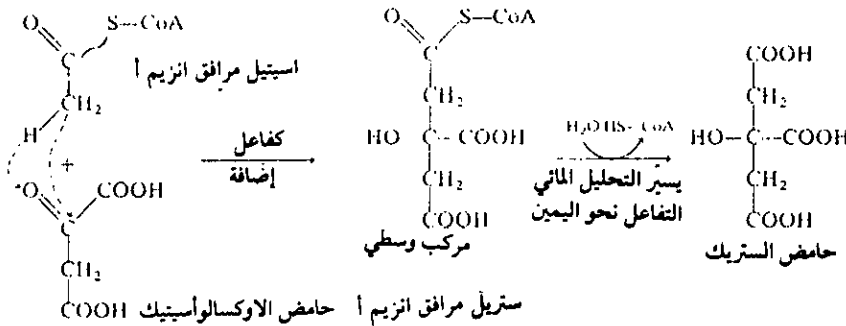
والثيواستر مركب ذو طاقة عالية ، اذ تعدّ رابطة الكربون والكبريت (carbon-sulfur link) مثلاً على رابطة الطاقة العالية . وهذه الرابطة اهمية كبرى لان ارتباط مرافق انزيم أ بهذه الطريقة له تأثير لجعل مجموعة الاسيتيل اكثر نشاطاً بالمقارنة عما هي عليه في الحامض الحر أو في الاسترات العادية مثل $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}$. وكما ذكرنا سابقاً فإن نشاط مجموعة الاسيتيل في الاسيتيل مرافق انزيم أ هو اقرب ما يكون الى مجموعة الاسيتيل في اسيتيل الكلوريد - فبينما يكون هذا الاخير نشيطاً بوجود الماء وعدة مواد اخرى ، فان نشاط الاسيتيل مرافق انزيم أ لا يبدو في العادة واضحاً الا بوجود الانزيمات الملائمة فقط . وكما هي الحال في مركبات الطاقة العالية الاخرى ، لا تختص الطاقة برابطة مفردة بل تنتشر فوق مجموعة الاسيتيل بمجملها . ونتيجة لهذا ، وفي المثال الحالي ، كثيراً ما تبين ان ذرات الهيدروجين في مجموعات الميثيل اكثر نشاطاً مما يجب ان تكون لو ان مرافق الانزيم ليس مرتبطاً مع مجموعة الاسيتيل .

وفي الكيمياء الابتدائية ، هناك تفاعل للاست الديهايد معروف جداً ويسمى بالتكثيف الالدولي (aldol condensation) ، وفي هذا التفاعل الذي هو تفاعل اضافة بالفعل ، تنتقل ذرة هيدروجين قابلة للتغير من مجموعة الميثيل لجزيء است الديهايد الى ذرة اكسجين في كربونيل جزيء اخر :



ويحفز انزيم موجود في الميتوكوندريونات يسمى بالانزيم الباني للسريت (citrate synthase) التكتيف المقارن للاوكسالواسيتيت والاسيتيل مرافق انزيم أ. وتعمل الطاقة العالية المرتبطة مع الاسيتيل مرافق انزيم أ كقوة دافعة تضمن استمرار التفاعل نحو الاكتمال تقريبا. ان احدى روابط الكربون - الهيدروجين في مجموعة الميثيل في الاسيتيل مرافق انزيم أ نشطة بشكل خاص (الجزء ٧-٩) وتكتنف مع مجموعة الكيتو (keto) في حامض الاوكسالواسيتيك مكونة رابطة كربون - كربون. وتصبح مجموعة الكيتو مجموعة هيدروكسيل تماما كما لو ان تفاعل اضافة نموذجي كان قد حدث بالرغم من ان الآلية الدقيقة للتفاعل تحت الظروف البيولوجية ليست مفهومة تماما. ويتم التفاعل الذي يعد مثالا على ذلك الموضح في الشكل (٧-٥، ج) بازالة مرافق انزيم أ بالتحليل المائي.

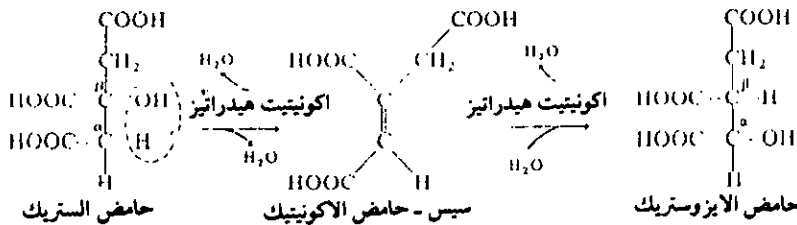
يحتوي حامض الستريك على ست ذرات كربون. وينتج عن دورة كاملة للحلقة ازالة ذرتي كربون على شكل ثاني اكسيد الكربون، وينتج ثمانية الاوكسالواسيتيت المحتوي على أربع ذرات كربون. وهذا بدوره يستطيع ان يتكثف مع الاسيتيل مرافق انزيم أ ليعيد تكوين السريت. ولهذا السبب فانه مع كل دورة للحلقة يعاد توليد احد المواد المتفاعلة الاولى وهو الاوكسالواسيتيت، مما يجعل الحلقة بهذا المعنى تديم نفسها بنفسها:



٩ - ٣ إعادة الترتيب ضمن الجزيء من الستريت الى الايزوستريت

(Intramolecular rearrangement of citrate to isocitrate)

يتحول حامض الستريك الناتج من التفاعل الاول، بعد ذلك، الى ايزومره المسمى بحامض الايزوستريك. ويحفز هذا التفاعل انزيم يسمى اكونيتيت هيدراتيز (aconitate hydratase) او اكونيتيز (aconitase) وهو انزيم يعتمد على ايونات الحديدوز، ذلك ان ازالة هذه الايونات بواسطة الديلزة تؤدي الى اخفاء الانزيم. ونتيجة ذلك، -وان كان هذا لا يحدث بطريقة آلية على الارجح - يحفز انزيم الهيدراتيز هذا ازالة عناصر الماء من الستريت لانتاج مركب وسطي غير مشبع وهو سيس - حامض الاكونيتيك (cis - aconitic acid)، وينتج الايزوستريت من اضافة الماء التالي للاكونيتيت ويكون توجه جزيء الماء الداخل معاكساً لتوجه جزيء الماء الذي ازيل في البداية. وعند الاتزان يكون هناك خليط يتألف من ٩٠٪ من الستريت ومن كميات متساوية تقريبا من كل من الاكونيتيت والايزوستريت:

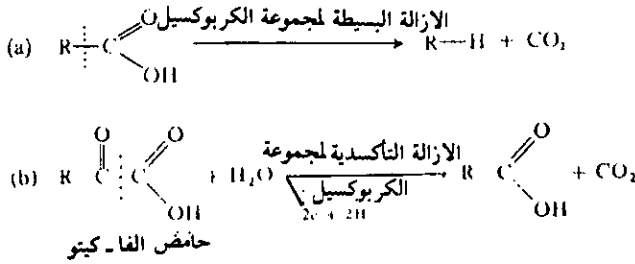


وستُوضح الحاجة الى هذا التغيير الايزومري اذا ادركنا ان اكسدة مجموعة الكحول الثانوية على ذرة الكربون الفا، التي تتم هنا وفي الكثير من عمليات الاكسدة البيوكيميائية، تؤدي خلال وقت قصير الى انتاج حامض من نوع الفا - كيتو.

٩ - ٤ نوعان من تفاعلات ازالة مجموعة الكربوكسيل

(Two types of decarboxylation reactions)

تشتمل الخطوتان التاليتان من حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل والموضحتان في الجزأين (٩-٥) و(٩-٦) على نوعين مختلفين من تفاعلات ازالة مجموعة الكربوكسيل. ويعرف هذان النوعان بالازالة البسيطة لمجموعة الكربوكسيل (simple decarboxylation) والازالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل (oxidative decarboxylation) على التوالي، ويوضحان تخطيطيا في الشكل (٩-١).



شكل ٩ - ١

نوعان من تفاعلات ازالة مجموعة الكربوكسيل

وتشبه تفاعلات الازالة البسيطة لمجموعة الكربوكسيل تحويل البنزويت (benzoate) الى البنزين (benzene) في الكيمياء العضوية. ولا تحتاج الانزيمات التي تسمح بحدوث الازالة البسيطة لمجموعة الكربوكسيل الى عوامل مرافقة باستثناء ايونات المنغنيز. ان تحويل الاوكسالوسوكسينيت الى الفا - كيتو جلوتاريت هو تفاعل من هذا القبيل.

وعلى النقيض من هذا، فان الانزيمات التي تحفز الازالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل في الفا - كيتو جلوتاريت (الجزء ٩-٦) والبيروفيت (الفصل الحادي

عشر) تحتوي على ثلاثة انزيمات مرتبطة باحكام وتعمل بتعاون مع بعضها كما تحتاج الى مشاركة ما لا يقل عن خمسة عوامل مرافقة عضوية .

٩ - ٥ تحويل الايزوستريت الى الفا - كيتوجلوتاريت

(Conversion of isocitrate to α - ketoglutarate)

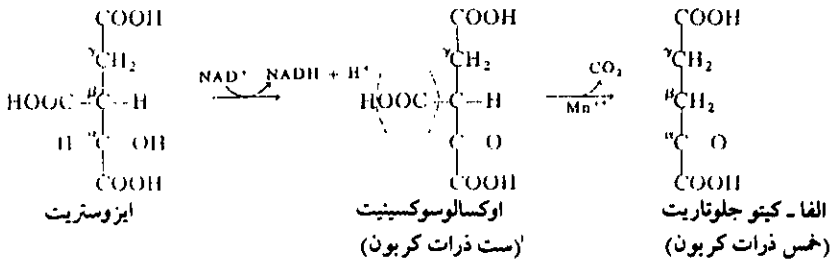
هذا التفاعل الثاني في حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل هو تفاعل ازالة هيدروجين (dehydrogenation) يليه ازالة مجموعة كربوكسيل . ويجب ان لا نخلط هذه التفاعلات مع الازالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل حيث ترتبط ازالة مجموعة الهيدروجين وازالة مجموعة الكربوكسيل مع بعضهما ارتباطا وثيقا .

ويحفز التحويل الكامل من الايزوستريت الى الفا - كيتوجلوتاريت انزيم واحد يعرف بانزيم ايزوستريت دي هيدروجينيز (isocitrate dehydrogenase) والذي يبلغ وزنه الجزيئي حوالي ٣٨٠,٠٠٠ دالتون ، وهو أحد تفاعلات الحلقة المقترنة مع اختزال NAD المؤدية الى توليد ATP بواسطة الفسفرة التأكسدية .

واحسن شرح للتفاعل هو القول بانه يحدث على خطوتين اذ يتعرض حامض الايزوستريك اولا الى تفاعل اكسدة تتحول فيه مجموعة الكحول الثانوية الى مجموعة الفا - كيتو . وفي هذا التفاعل تتم ازالة الكترونين وبروتونين من الايزوستريت (قارن مع الجزء ٨-٢) ، حيث تنتقل الالكترونات بشكل مباشر او غير مباشر الى NAD* .

* يبدو ان معظم الكائنات الحية تحتوي على انزيمين من الايزوستريت دي هيدروجينيز في الميتوكوندريونات احدهما متخصص في NAD والآخر في NADP . ففي العضلات الهيكلية ودماع الجرذ يسود الانزيم المرتبط بـ NAD ، في حين يوجد الانزيم المقترن بـ NADP بكميات اكبر في القلب والكلية والكبد .

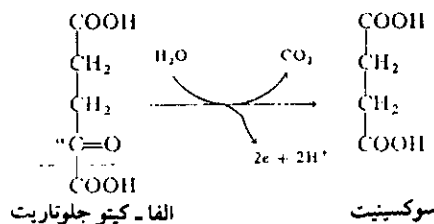
اما المركب الوسيطى الاوكسالوسوكسينيت (oxalosuccinate) ، والذي ما زال يرتبط ارتباطا وثيقا مع الانزيم فانه يتعرض عندئذ لازالة مجموعة كربوكسيل عند ذرة الكربون المركزية أو بيتا، وهو تفاعل يؤدي الى تكوين الفا - كيتوجلوتاريت . ان ايونات المغنسيوم ضرورية للخطوة الاولى من التفاعل المرتبطة بـ NAD ، كما ان ايونات المنغنيز اساسية لعملية ازالة الكربوكسيل في الخطوة الثانية :



٩ - ٦ ازالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل في الفا - كيتوجلوتاريت

(The oxidative decarboxylation of α - ketoglutarate)

ان ازالة مجموعة الكربوكسيل التي تم التطرق اليها في الجزء السابق تفسر احصائيا (انظر الجزء ٩-١٠) وجود واحدة من ذرتي الكربون الداخليتين الى حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل في جزء الاسيتيل من الاسيتيل مرافق انزيم أ. ونأتي الآن الى ازالة مجموعة كربوكسيل ثانية والتي تؤدي ثانية الى انتاج ثاني اكسيد الكربون لتفسر احصائيا وجود الذرة الثانية في ذرتي كربون الاسيتيل مرافق انزيم أ. ويمكن تمثيل التفاعل الاجمالي على النحو التالي :

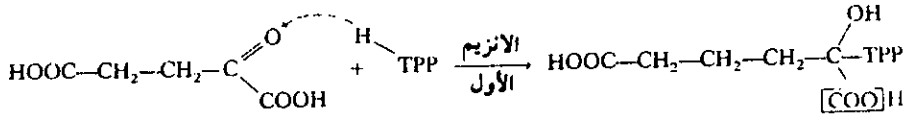


ان ازالة مجموعة الكربوكسيل التي يتعرض لها الفا - كيتوجلوتاريت مختلفة تماما عن تلك التي تم وصفها بالنسبة لللايزوستريت، اذ انها تعد مثالا للنوع الثاني من ازالة مجموعة الكربوكسيل الموضح في الشكل (٩-١). والتفاعل تفاعل اكسدة بالاضافة الى كونه تفاعل ازالة مجموعة كربوكسيل وينتج عنه ازالة ثاني اكسيد الكربون وبروتونين والكترونين في تفاعل يكاد يكون غير عكسي. ان آلية التفاعل اكثر تعقيدا مما هو مشار اليها في المخطط الاجمالي اعلاه وذلك لوجود اداة ذكية تلتقط بعض الطاقة الناتجة عن تحطم رابطة الكربون - الكربون.

ولما كان القراء قد يجدون هذه العملية المتعددة الخطوات على قدر من التعقيد فثمة نية لعرض ملاحظاتها الاساسية في هذا القسم بحيث تتضح طبيعة التفاعلات الكيميائية الكامنة ورائها. وسوف تتوافر فرصة ثانية في الجزء (١١-٨) لتفهم اهمية التفاعلات المفردة عندما تبحث هذه التفاعلات في تركيب بيوكيميائي مختلف (الازالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل من البيروفيت الى الاسيتيل مرافق انزيم أ).

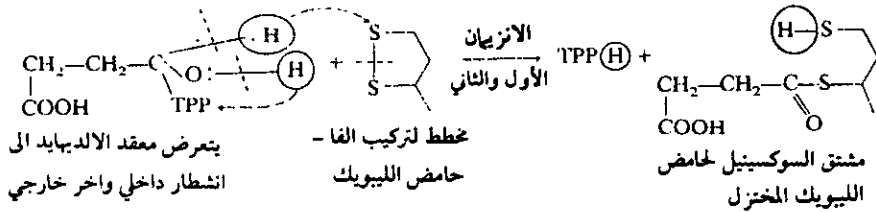
وتتم الازالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل في الفا - كيتوجلوتاريت بواسطة معقد عديد انزيم يحتوي على ثلاثة انواع من الانزيمات. ويسمى المعقد بمجمله باسم معقد الفا - كيتوجلوتاريت دي هيدروجينيز (ketoglutarate - α dehydrogenase complex) ويحتوي الانزيم الاول على الثيامين ثنائي الفوسفات (thiamine pyrophosphate; TPP) ويعرف الثيامين جيدا كفيتامين ب، الذي يسبب نقصه البولينيوراييتس (التهاب الاعصاب) (polyneuritis) في الطيور والبري بري (beriberi) في الانسان. ويحتوي الانزيم الثاني على حامض الليبويك (lipoic acid) وهو فيتامين يحتوي على ثنائي كبريتيد حلقي سريع الاختزال، أما دور الانزيم الثالث فيرتبط مع المصير اللاحق لحامض الليبويك.

نتيجة حفز الانزيم الاول من المعقد، يتحد الفا - كيتوجلوتاريت مع الثيامين ثنائي الفوسفات (TPP) والذي يعبر عنه هنا بصورة ملائمة باسم TPPH لان ذرة الهيدروجين متحركة :



يفقد المعقد بعد ذلك ثاني اكسيد الكربون من الموقع المشار اليه بالصندوق مكونا معقدا الديهايدي .

يحدث تفاعل ازالة الهيدروجين (والذي يعطي الانزيم الفا - كيتوجلوتاريت دي هيدروجينيز اسمه) عندما يمر الجزء غير المحتوي على TPP في المعقد الالديهايدي على الجزء الملحق في الانزيم الثاني . ان ذرة هيدروجين واحدة من المعقد الالديهايدي تختزل ذرة كبريت من ثنائي الكبريتيد في حامض الليبويك الى مجموعة السلفهايدريل ، في حين تتأين ذرة الهيدروجين الاخرى تخلفه الكترونا لتعود بالتالي الى TPP المتأين . ونتيجة التأين هذا يخلف الهيدروجين مجموعة كربونيل ($\text{C}=\text{O}$) في جذر السوكسينيل المتكون حديثا ($\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$) . ويرتبط هذا الاخير مع ذرة الكبريت الثانية في حامض الليبويك المختزل مكونا بذلك رابطة ثيواستر :



وفي الوقت الملائم يمكن الانزيم الثاني للمعقد مجموعة السوكسينيل لكي تمر الى مرافق انزيم أ :

سوكسينيل حامض الليبويك + مرافق انزيم أ $\xleftarrow[\text{الثاني}]{\text{الانزيم}}$ حامض الليبويك المختزل
+ سوكسينيل مرافق انزيم أ

ولهذا السبب يمكن ان يسمّى الانزيم الثاني بانزيم ترانس - سوكسينيلير (trans-succinylase).

ان على الشكل المختزل لحامض الليبويك والذي تحرّر بهذه الصورة ان يتحول ثانية الى شكل ثنائي الكبريتيد المؤكسد، وهذه هي وظيفة الانزيم الثالث في المعقد والمسمّى بانزيم ثنائي هيدروليبويل دي هيدروجينيز (dihydrolipoyl dehydrogenase).

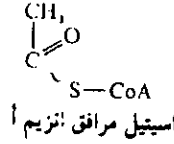
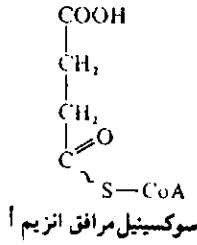
وسنقوم باعطاء المزيد من الصيغ المفصّلة عندما نأخذ بعين الاعتبار معقد انزيم البيروفيت دي هيدروجينيز الكثير الشبه في الجزء (٨-١١).

٩ - ٧ تحويل السوكسينيل مرافق انزيم أ الى حامض السوكسينيك

(Conversion of succinyl coenzyme A to succinic acid)

عندما تكون الفا - كيتوجلوتاريت المادة المتعرضة للازالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل فان الناتج هو السوكسينيل مرافق انزيم أ. ويحوّل التفاعل التالي في حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل هذا الناتج الى حامض السوكسينيك. وقبل ان نصف الآلية التي يتم بها ذلك، يجب أن نؤكد بان بعض الطاقة المقترنة بتحطيم رابطة الكربون - الكربون في الفا - كيتوجلوتاريت تنتقل الى السوكسينيل مرافق انزيم أ، حيث يحتفظ بها في رابطة الكربون - الكبريت (C ~ S) ذات الطاقة

العالية . ان الخصائص التركيبية والطاقوية للسوكسينيل مرافق انزيم أ شبيهة جدا بتلك للاسيتيل مرافق انزيم أ :

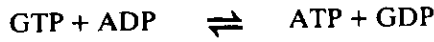


ونتيجة التحليل المائي ، تحرر هذه المركبات كمية كبيرة من الطاقة ، فعلى سبيل المثال ، ينطلق عن السوكسينيل مرافق انزيم أ حوالي ٤٢ كيلو جول / مول وهي قيمة مقاربة للطاقة الممتصة عند اضافة مجموعة فوسفات واحدة الى نيوكليوسيد ثنائي الفوسفات (الجزء ٧-٩) .

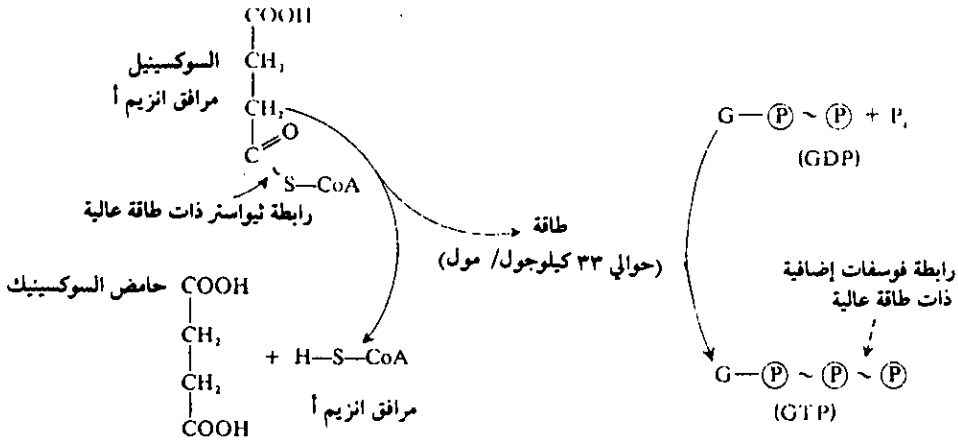
ومع ذلك ، ففي الميتوكوندريونات لا تتبدد طاقة السوكسينيل مرافق انزيم أ بواسطة التحليل المائي ، بل تستخدم بدلا من ذلك لبناء ATP . وهناك تفاعلان مقترنان الى حد كبير ومسؤولان عن الحفاظ على هذه الطاقة ، ففي احدهما يتحول السوكسينيل مرافق انزيم أ الى حامض السوكسينيك الحر ومرافق انزيم أ الحر . وتستخدم الطاقة الناتجة عن هذا التفاعل لتسير التفاعل الثاني الذي يتحد فيه نيوكليوسيد ثنائي الفوسفات شبيه بـ ADP (هو بالفعل الجوانوسين ثنائي الفوسفات - GDP) مع فوسفات غير عضوي لتكوين نيوكليوسيد ثلاثي الفوسفات (الجوانوسين ثلاثي الفوسفات - GTP) .

يشتمل التفاعل المقترن هذا على تغيير اجمالي صغير في الطاقة فقط . وعليه ، فانه عكسي بشكل حر . ويحفز هذا التفاعل بواسطة الانزيم الباني للسوكسينيل مرافق انزيم أ (succinyl coenzyme A synthase) (الذي يعمل بشكل عكسي) .

وبشكل فعال، ونتيجة لهذا الاقتران، تمكن الطاقة العالية في رابطة الثيواستر (المختفية) بناء رابطة فوسفات اضافية ذات طاقة عالية على النيوكليوتيد. ويتكون ATP الآن نتيجة انتقال بسيط لرابطة الفوسفات ذات الطاقة العالية $P \sim$ من GTP الى ADP مما يجعل GDP متوافرا مرة اخرى لاستقبال الطاقة من السوكسينيل مرافق انزيم أ:



ويسمى الانزيم المسؤول عن هذا التفاعل بانزيم نيوكليوسيد ثنائي الفوسفات كايينز (nucleoside diphosphate kinase) لانه ينقل الفوسفات ذات الطاقة العالية من نيوكليوسيد ثنائي الفوسفات الى الآخر. وهنا يجب ان نتذكر بأن انزيمات الكايينز تدخل دائما في تفاعلات انتقال الطاقة العالية (الجزء ٧-٩).



وينتج عما سبق ذكره اعلاه ان تؤدي بعض الطاقة الناتجة من التحطيم التأكسدي لرابطة الكربون - الكربون في الفا - كيتوجلوتارات الى توليد ATP بعملية لا يشترك فيها الاكسجين او نظام نقل الالكترونات. وهذا النوع من الفسفرة، هو في الحقيقة، مثال على الفسفرة على مستوى المادة (قارن مع البيروفيت كايينز،

شكل ٥-٧، أ). وعلاوة على ذلك، وبالطبع، تستخدم بعض طاقة التحطيم في اختزال حامض الليبويك الذي لا تشتمل اعادته أكسدة على الفسفرة التأكسدية.

٨ - ٩ تحويل السوكسينيت الى الاوكسالواسيتيت

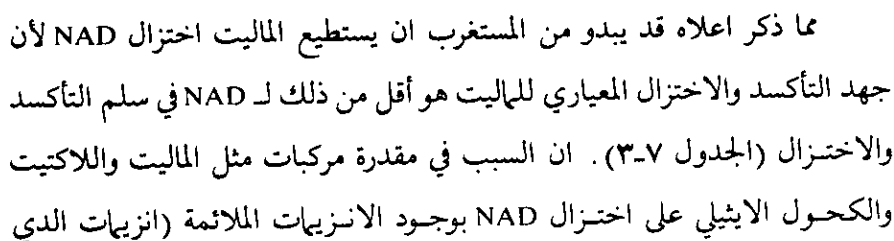
(Succinate to oxaloacetate)

تؤدي الخطوات المتبقية في الحلقة غرضين، فهي تضمن تحويل السوكسينيت اخيرا الى الاوكسالواسيتيت من اجل اكمال الحلقة، كما انها تنتج في الوقت نفسه المزيد من ATP. وفي الحقيقة، فان هناك ثلاثة تفاعلات مسؤولة عن التحولات المتبقية (الجزء ٩-١، و). وقد يجد بعض القراء ان من المفيد ملاحظة ان تسلسلا شديد الشبه يشكل الجزء الرئيسي من المسار المسؤول عن أكسدة الاحماض الدهنية (الفصل العاشر).

يتأكسد السوكسينيت في التفاعل الاول الى الفيوماريت ويعمل السوكسينيت دي هيدروجينيز كإنزيم للتفاعل في حين يعمل FAD كمستقبل للالكترونات (الجزء ٨-٤). يتألف إنزيم السوكسينيت دي هيدروجينيز من وحدتين فرعيتين. ويبلغ الوزن الجزيئي للوحدة الفرعية الكبيرة حوالي ٧٠٠٠٠ دالتون وتحتوي ليس على FAD فقط بل على اربع ذرات من كل من الحديد والكبريت. ولا يكون الحديد على شكل بورفيرن (قارن على سبيل المثال مع السيوكرومات، الفصل الثامن) غير انه قد يقترن مع ذرات الكبريت. اما الوحدة الفرعية الاصغر فهي ايضا بروتين يحتوي على الحديد غير الهيمي غير انها لا تحتوي على FAD.

يشكل السوكسينيت دي هيدروجينيز واحداً من جسيمات نقل الالكترونات (الجسيم الثاني) الموجودة في الغشاء الداخلي للميتوكوندريونات وهذا يعني ضمناً بان

وفي النهاية يتكون حامض الاوكسالواسيتيك بوجود انزيم المالميت دي هيدروجينيز (malate dehydrogenase) بواسطة أكسدة مجموعة الكحول الثانوية في حامض المالميك . وفي الوقت نفسه يختزل NAD الى NADH مما ينتج عنه تكوين ثلاثة جزيئات من ATP بواسطة الفسفرة التأكسدية .



هيدروجينين) هو ان جهود التأكسيد والاختزال الفعلية العاملة داخل جسم الكائن الحي اكثر سلبية بالمقارنة مع القيم المعيارية E° . فعندما يكون الشكل المختزل (الماليت على سبيل المثال) اكثر من الشكل المؤكسد (الاوكسالواسيتيت) يكون جهد التاكسد والاختزال اكثر سلبية بالمقارنة مع القيمة المعيارية E° . واذا كانت النسبة :

[الشكل المختزل]

[الشكل المؤكسد]

كبيرة بما فيه الكفاية . فان جهد التأكسد والاختزال الفعّال يكون بشكل يسمح لاختزال NAD^+ بسهولة . وبعبارة اخرى فان الطاقة المختزلة عند وجود نسبة كبيرة من الشكل المختزل أكبر من تلك عند وجود نسبة أصغر منه . ويتم ازالة الاوكسالواسيتيت بسهولة بالغة نتيجة تكوين الستريت وهذا يضمن بان نسبة الماليت الى الاوكسالواسيتيت على قدر من الكبر بحيث تسمح لأكسدة الماليت اليساري بواسطة NAD بالاستمرار .

ان جهود التأكسد والاختزال للتفاعلين الآخرين المرتبطين بـ NAD في الحلقة (اي أكسدة الايزوستريت والفا - كيتو جلوتاريت) سالبان اكثر من جهد التأكسد والاختزال المعياري للنظام $NAD^+ \rightarrow NADH$ (الجدول ٧-٣) . وهكذا، يميل كل من التفاعلين للسير بسهولة في اتجاه أكسدة المادة المتفاعلة واختزال NAD .

٩ - ٩ الطاقة الملتقطة بواسطة الحلقة

(Energy captured by the cycle)

نحن الان في وضع نستطيع معه النظر الى الحلقة ككل وان نحسب الكسب الصافي لـ ATP في الخلية . ففي دورة كاملة من دورات الحلقة

تدخل مجموعة اسيتيل واحدة وتتم ازالة جزيئين من ثاني اكسيد الكربون (شكل ٩-٢) ، يمتزج NAD الى NADH على ثلاث مراحل ، والانزيمات التي تحفز عمليات الاختزال هذه هي : (١) انزيم الايزوستريت دي هيدروجينيز و(٢) انزيم معقد الفا - كيتو جلوتاريت دي هيدروجينيز و(٣) انزيم مالت دي هيدروجينيز . وبالإضافة الى ذلك يمتزج FAD الى $FADH_2$ بواسطة انزيم سوكسينيت دي هيدروجينيز . ينتج عن الفسفرة التأكسدية لـ ADP ثلاثة جزيئات من ATP عندما يتأكسد جزيء واحد من NADH (الجزء ٨-٩) . وعلاوة على ذلك ينتج جزيئان من ATP بنفس العملية عندما يتأكسد ثانية الجزء الملحق $FADH_2$ لانزيم السوكسينيت دي هيدروجينيز . وهكذا فان عدد جزيئات ATP الناتجة من الفسفرة التأكسدية لكل مجموعة اسيتيل تدخل الحلقة على شكل اسيتيل مرافق انزيم أ هو $(3 \times 3) + 2$ أو ١١ جزيئا من ATP . بالإضافة الى جزيء واحد اضافي من ATP ينتج بواسطة الفسفرة على مستوى المادة عندما يتحول السوكسينيل مرافق انزيم أ الى السوكسينيت جاعلا ما مجموعه ١٢ جزيئا من ATP تنتج عن كل دورة كاملة للحلقة .

إن حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل وسلاسل نقل الالكترونات المرتبطة بها تزود بمجموعها الآلية التي تنتج معظم الطاقة المتوافرة للخلايا عضوية التغذية لانجاز العمليات المستهلكة للطاقة .

٩ - ١٠ لا انعكاسية حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل وتأثير المثبطات

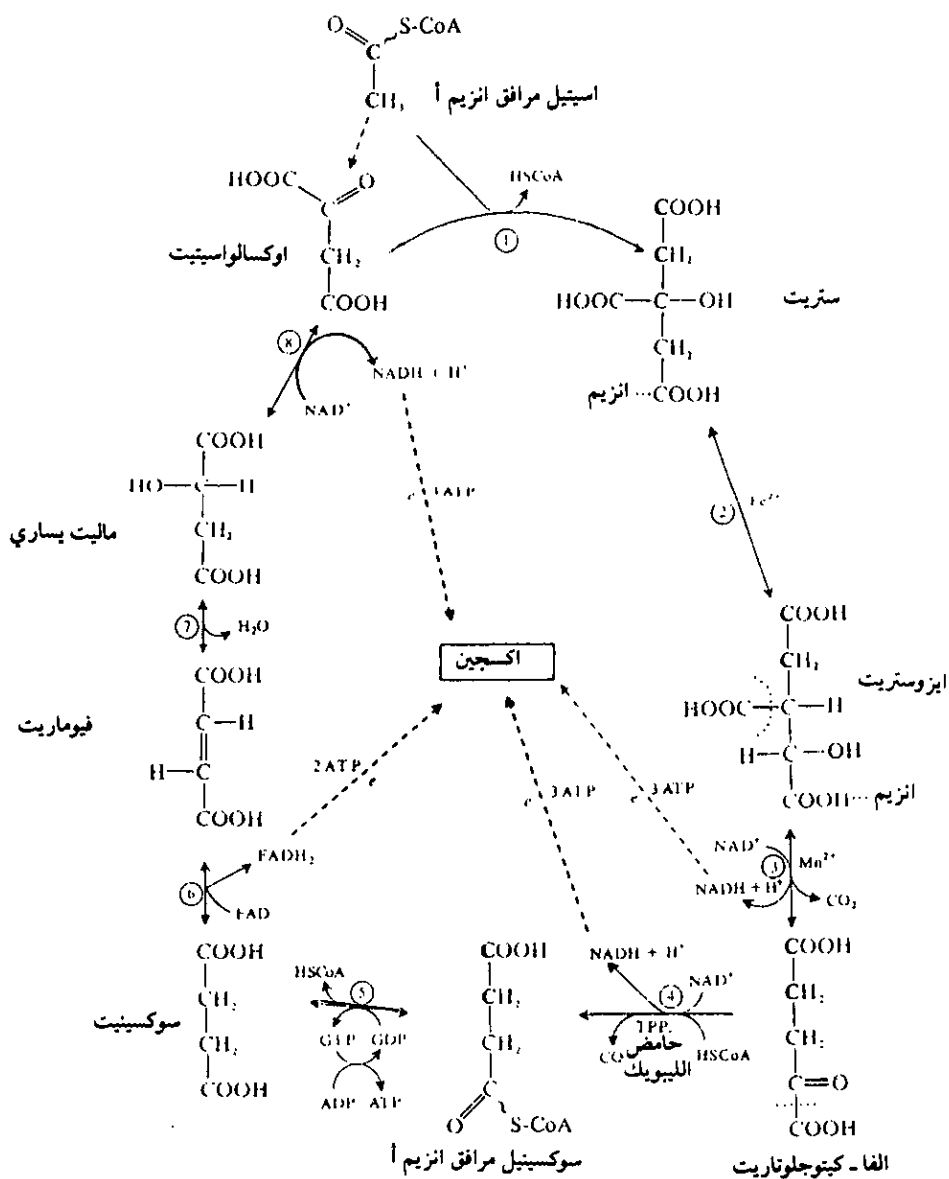
(Irreversibility of the TCA cycle and the effect of inhibitors)

يستطيع أي من احماض الحلقة المحتوية على ست ذرات كربون ان يتحول بسهولة الى أي من الاحماض الاخرى . بيد ان الاحماض المحتوية على اربع ذرات كربون (السوكسينيت والمالت اليساري والفيوماريت والاكسالواسيتيت) لا تستطيع

التحول الى احماض ذات ست او خمس ذرات من الكربون الا اذا كان الاسيتيل مرافق انزيم أ متوافرا لدخول الحلقة لان ازالة مجموعة الكربوكسيل اللاعكسية من الفا - كيتو جلوتاريت تجعل الحلقة عملية احادية الاتجاه .

يمكن ايقاف الحلقة بواسطة تثبيط انزيم فيها . فعلى سبيل المثال يكبح الفلورواسيتيت ($\text{FH}_2 \text{CCOOH}$) عمل الحلقة لانه يتحد مع الاوكسالواسيتيت بالطريقة نفسها التي يتحد بها الاسيتيل مرافق انزيم أ . وهكذا يوقف الفلوروستريت (fluorocitrate) المتكون الحلقة لان انزيم اكونيتيت هيدراتيز (aconitate hydratase) لا يستطيع العمل على الفلوروستريت ، وبشكل مماثل ، يوقف المالونيت (malonate) الحلقة عند خطوة انزيم السوكسينيت دي هيدروجينيز . لقد استُخدِمَ كل من المالونيت والفلورواسيتيت على سبيل التجربة كمثبطات لدراسة تفاعلات الحلقة . ان المالونيل مرافق انزيم أ (malonyl coenzyme A) مادة ايضية هامة في الخلية - فهو مولد للاحماض الدهنية ذات السلاسل الطويلة (الفصل العاشر) - غير انه يقع خارج الميتوكوندريونات بشكل رئيسي .

ولعلَّ من الملفت للنظر ان نلاحظ ان ثاني اكسيد الكربون الذي تتم ازالته في دورة واحدة من الحلقة لا يشتق من الاسيتيل مرافق انزيم أ الذي يدخل نفس الدورة ، ويمكن ملاحظة هذا في الشكل (٩-٢) حيث يمكن تتبع ذرات كربون مجموعة الاسيتيل في الحلقة بالخط السميك . وقد يبدو هذا مذهلا للوهلة الاولى لان حامض الستريك جزئي متماثل ، لذا فان التمييز بين ذرات الكربون المشتقة مباشرة من الاسيتيل مرافق انزيم أ وتلك المشتقة من الاوكسالواسيتيت قد لا يكون امرا متوقعا . وتفسير ذلك ان الستريت والايزوستريت يرتبطان بالانزيمات بطريقة تتوضع معها ذرات الكربون التي تم دخولها بالضرورة في النهاية الاخرى من الجزيء التي



شكل ٩ - ٢

حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل (يمثل ← تدفق الالكترونات من NADH

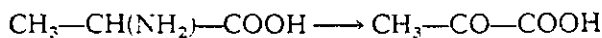
أو FADH_2 على طول سلسلة نظام نقل الالكترونات). يميز ارتباط الانزيم (اعلى اليمين) نهائي جزىء الستريت.

تحدث فيها عملية ازالة مجموعة الكربوكسيل اللاحقة . وكثيرا ما يختفي هذا التمييز في الوقت الذي نصل فيه الى السوكسينيت لان حامض السوكسينيك ليس جزيئا متبائلا فحسب، بل انه ينفصل بعيدا عن سطح الانزيم الذي يتكون عليه . وهكذا، فان الاسيتيل مرافق انزيم أ المميز بذرة كربون مشع (^{14}C) لا ينتج ثاني اكسيد كربون مشع ما لم تكمل الحلقة دورة واحدة - وفي الحقيقة يشتق ثاني اكسيد الكربون من ذرات كربون الستريت التي تنشأ من مولدها الاوكسالواسيتيت .

٩ - ١١ دخول الهياكل الكربونية للاحماض الامينية في حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل (Entry of carbon skeletons of amino acids into the TCA cycle)

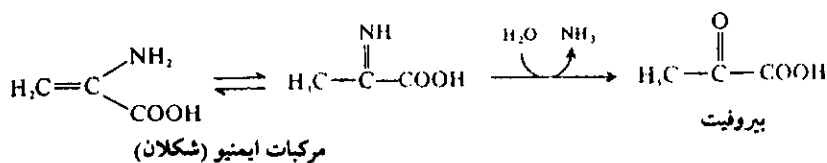
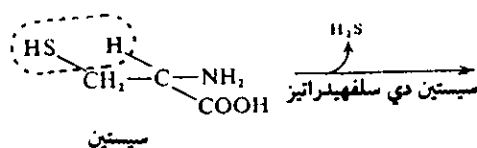
الوظيفة الاساسية لبروتينات الغذاء في الحيوانات هي تزويد الاحماض الامينية لبناء اجسامها، اي بناء بروتينات جديدة . غير انه اذا تم تناول كميات كبيرة من البروتينات فان الاحماض الامينية لا يمكن تخزينها، لذلك فإنها تتأكسد بفقدانها النيتروجين الى هياكل كربونية يمكن استخدامها كمصادر فورية للطاقة نتيجة تحطمها في حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل، وعلاوة على ذلك، فان البروتينات غير المرغوب فيها في جميع انواع الكائنات الحية تتحطم الى احماض امينية يمكن ان تزال منها مجموعة الامين ثم تتعرض الهياكل الكربونية لعمليات ايض لانتاج الطاقة .

تنتج معظم الاحماض الامينية هياكل كربونية بواسطة عملية تؤدي الى تكوين احماض الفا - كيتو (α - keto acids) . وتعرف الآلية بعملية نقل الامين (transamination) والتي سنتناولها بالبحث في الفصل الخامس عشر، غير انها تؤدي باختصار الى ازالة مجموعة الامين وذرة هيدروجين من ذرة الكربون الفا، ويحل مكان هاتين المجموعتين احاديتي الشحنة ذرة اكسجين، وعلى سبيل المثال يعطي الالانين (alanine) حامض البيروفيك (pyruvic acid) :



وبشكل مماثل، يعطي حامض الجلوتاميك (glutamic acid) حامض الفا - كيتو جلوتاريك (α - ketoglutaric acid) ويعطي حامض الاسبارتيك (aspartic acid) (HOOC CHNH₂ CH₂ COOH) حامض الاوكسالواسيتيك (oxaloacetic acid) .

يفقد السيرين (serine) والسيستين (cysteine) الماء وكبريتيد الهيدروجين (hydrogen sulphide) على التوالي في واحد من تفاعلين متتاليين مما يؤدي الى تحطهما الى حامض البيروفيك:



وتتحطم معظم الاحماض الامينية المتبقية لاعطاء هياكل خالية من النيتروجين في مسارات اطول واكثر تعقيدا. ان مواقع دخول الاحماض الامينية الى حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل موضحة في الشكل (٣-٩) .

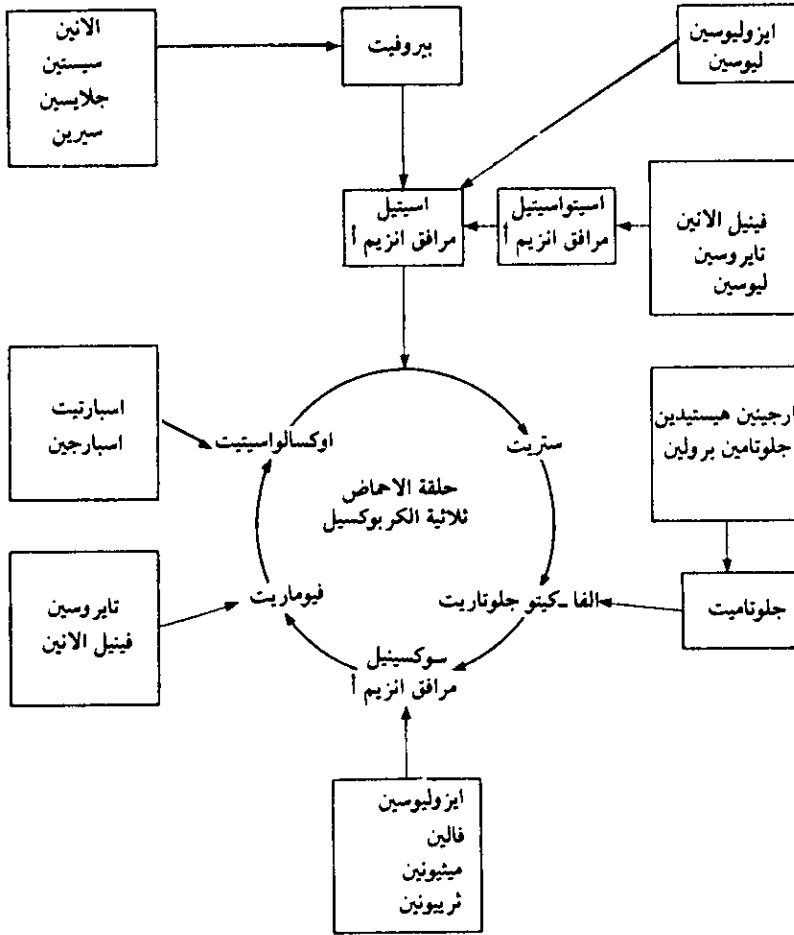
وهكذا، فانه ايا كان مسار ازالة مجموعة الامين والايض فان معظم الاحماض الامينية تعطي نواتج تنتمي الى احد النوعين التاليين:

- أ) احماض حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل ، أو
- ب) واحد أو آخر من المزودين الشائعين للحلقة .

وفي الحالة الثانية، تعطي بعض الاحماض الامينية البيروفيت الذي يستطيع التحول بالتالي الى الاسيتيل مرافق انزيم أ (تماما كما هي الحال عندما يتكوّن من الكربوهيدرات، (الشكل ١١-٦)، في حين تشبه الاحماض الامينية الاخرى الاحماض الدهنية في قدرتها على تكوين الاسيتيل مرافق انزيم أ.

ويغضُ النظر عن طريقة دخولها الى حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل، فان الهياكل الكربونية (او المواد المتكونة منها) يمكن تحطيمها لانتاج NADH في تفاعل مقترن. وعندئذ يستطيع هذا بالطبع ان يتأكسد بواسطة نظام نقل الالكترونات (الفصل الثامن) لانتاج الطاقة على شكل ATP. ويستطيع هذا الاخير الانتقال خارج الميتوكوندريونات (انظر الجزء ٩-١٢) لتزويد الطاقة التي تسير التفاعلات الحاصلة خارج الميتوكوندريونات.

توجد الانزيمات المسؤولة عن ازالة النيتروجين من معظم الاحماض الامينية في كل من الميتوكوندريونات والسيتوسول، وعليه فقد تتكون الهياكل الكربونية في أي من هذين الموقعين. ويجب ان تنتقل تلك المتكونة خارج الميتوكوندريونات عبر الغشاء الداخلي الى الفجوة الداخلية للميتوكوندريون حيث توجد معظم الانزيمات التي تحفز حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل (في الواقع يرتبط بعضها مع الغشاء). ويتم هذا النقل بوحدة من عدة انظمة نقل متخصصة سيتم التطرق اليها في الجزء التالي.



شكل ٩-٣

دخول الهياكل الكربونية للاحماض الامينية الى حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل.

٩-١٢ حركة المواد عبر اغشية الميتوكوندريونات

(Movement of substances through mitochondrial membranes)

تستطيع معظم الايونات الهامة فسيولوجيا والمواد العضوية الذائبة ذات الوزن الجزيئي المنخفض الحركة بحرية، وفي الاتجاهين، من خلال الغشاء الخارجي

للميتوكوندريون. غير ان الوضع مختلف جدا بالنسبة للغشاء الداخلي، لانه اذا ما كانت الايونات والجزئيات الصغيرة تستطيع الانتشار بسهولة من خلاله، فان الاحماض القابلة للذوبان حلقة الاحماض ثلاثية لكربوكسيل والعديد من العوامل المرافقة الهامة والمنشطات يمكن فقدانها بواسطة الانتشار الى الخارج.

والغشاء الداخلي غير منفذ لـ NAD ومرافق انزيم أ والسكاكر. وعلاوة على ذلك، فانه ليس منفذا بحرية للعديد من المواد الاخرى، وبعبارة اخرى ففي الوقت الذي تستطيع فيه هذه المواد ان تدخل الميتوكوندريون او تغادرها، فانها تقوم بذلك من خلال طريقة ينظمها عدد من أنظمة الحوامل (carrier systems). وتحتوي المركبات التي تتحرك عبر الغشاء بواسطة حوامل بروتينية على العديد من احماض حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل وكذلك على ATP و ADP والفوسفات غير العضوي. وبالإضافة الى ذلك فان حامض الجلوتاميك (الذي يلعب دورا فريدا في ايض الاحماض الامينية) (الفصل الخامس عشر) ومعقدات اسيل الدهن - كارنيتين (fatty acyl - carnitine complexes) (الهامة في ايض الدهون) تتحرك عبر الغشاء الداخلي مرتبطة بحوامل محدّدة. ويورد الجدول (٩-١) قائمة ببعض أنظمة الحوامل الرئيسية. وسوف نلاحظ ان دخول نوع جزئي واحد كثيراً ما يرتبط مع خروج نوع آخر.

وفي الجميع ما عدا الاخيرة من هذه يحصل تبادل جزئي وايوني متكافئان بين مواد داخلة واخرى تنتظر الخروج. ويختلف نظام نقل الاحماض الدهنية في ان الكارنيتين هو جزء من نظام الحامل ويبقى مرتبطا بالحامل عندما يترسب الحامض الدهني (باتجاه مرافق انزيم أ) في الفجوة الداخلية للميتوكوندريونات (شكل ١٠-٢).

جدول ٩ - ١

انظمة النقل المرتبطة مع الغشاء الداخلي للميتوكوندريون

نوع الحامل	المواد المنقولة	
	الاتجاه الاول	الاتجاه المعاكس
- حامل ATP	ATP	ADP
- حامل الفوسفات	$H_2PO_4^-$	OH^-
- حامل الحامض	(أ) الستريت	ايزوستريت
ثلاثي الكربوكسيل	(ب) حامض ثلاثي	حامض ثنائي
	الكربوكسيل	الكربوكسيل
- حامل الحامض	(أ) سوكسينيت أو فيوماريت	سوكسينيت أو
ثنائي الكربوكسيل	أو ماليت	فيوماريت أو ماليت
	(ب) سوكسينيت أو	فوسفات
	فيوماريت أو ماليت	
	(ج) الفا - كيتوجلوتاريت	ماليت
- حامل الجلوتاميت	جلوتاميت	اسبارتيت
- حامل اسيل	معقد اسيل الدهن -	كارنيتين
كارنيتين	كارنيتين	

قد تكون حركة المواد المنقولة في بعض الاحيان حركة سالبة اذ يحدّد التدرج في التركيز (concentration gradient) اتجاه الحركة ، وهكذا ينتقل ATP عادة الى الخارج في حين ينتقل الفوسفات (الذي يستهلك على شكل ATP متكون من ADP) عادة الى الداخل . غير ان الحركة قد تحدث ضد التدرج في التركيز عند ما تقترن الحركة (المستهلكة للطاقة) مع الطاقة المنطلقة عند اكسدة NADH في نظام نقل الالكترونات في الميتوكوندريونات .

ان الحركة المنظمة للايونات العضوية وغير العضوية عبر غشاء الميتوكوندريونات تمنح آلية هامة لتنظيم الايض الخلوي (الفصل الثالث عشر). فعلى سبيل المثال، اذا لم يتوافر ADP لسبب ما فان ATP في الميتوكوندريونات لا يستطيع المغادرة عن طريق انتقاله على حامل ATP. ونتيجة اخرى للحركة المنظمة لاهماض حلقة الاهماض ثلاثية الكربوكسيل الى الخارج نحو السيتوسول، ان هذه الاهماض ليست لها القدرة للعمل على انتاج الطاقة داخل الميتوكوندريونات فحسب، بل يمكن ان تعمل كلبينات بناء تبنى منها الاهماض الامينية ومواد اخرى ذات اهمية ايضية خارج الميتوكوندريون.

٩- ١٣ بعض المظاهر التاريخية لحلقة الاهماض ثلاثية الكربوكسيل

(Some historical aspects of the TCA cycle)

يزودنا القاء الضوء على آلية حلقة الاهماض ثلاثية الكربوكسيل بمثال رشيق لتطبيق المنطق العلمي. وقبل سنوات من هذا التوضيح كانت بعض الاعمال التأسيسية الجوهرية التي قام بها باحثون امثال ت. ثونبرغ (T. Thunberg) قد اظهرت ان التحضيرات اللاهوائية للانسجة الحيوانية بوجود الميثيل الازرق الذي يعمل كمستقبل للالكترونات تستطيع اكسدة السوكسينيت والفيوماريت والماليت والستريت.

ان كثيرا من عمل أ. سينت - جيورجي (A. Szent - Gyorgyi) و هـ. أ. كريس (H.A. Krebs) كان على شرائح من الانسجة او انسجة مفرومة، اذا سرعان ما اكتشف ان الانزيمات المسؤولة عن التنفس الهوائي (بخلاف تلك الموجودة في عملية التحليل الجلايكولي التي تم اكتشافها من قبل) كانت مقترنة مع مكونات غير

قابلة للذوبان في الماء . وكما لاحظنا ، فاننا ندرك الآن ان هذه الانزيمات توجد في الواقع داخل الميتوكوندريونات .

وباستخدام تحضيرات هوائية من الانسجة ، كان التطور الرئيسي التالي هو ملاحظة ان بعض المواد بما فيها الستريت والايزوستريت والفا - كيتوجلوتاريت والسوكسينيت والماليت والاكسالواسيتيت والبيروفيت تستطيع تحت ظروف معينة - لا سيما عند اضافتها بكميات صغيرة لا تتناسب من حيث اتحادها العنصري مع المادة المتفاعلة المضافة وليست بالضرورة مصحوبة باختفاء المادة المتفاعلة المضافة - ان تحدث تأثيرا في الايض (كريبس، ١٩٤٣)، وبعبارة اخرى ، كان لها تأثير حفزي على امتصاص الاكسجين . وعلى سبيل المثال فقد وجد ف . ستير (F. Stare) وس . بومان (C. Baumann) انه عند اضافة الفيوماريت الى عضلة الصدر في الحمام ازداد امتصاص الاكسجين بخمسة اضعاف المقدار الذي كان ضروريا لتحويل جميع الفيوماريت المضاف الى ثاني اكسيد الكربون والماء .

وبقي على كريبس في الفترة ١٩٣٢ - ١٩٣٧ ان يوضح ان البيروفيت او الشيء المتكون منه بسهولة تفاعل مع الاوكسالواسيتيت لانتاج الستريت . وقد اصبح من الممكن عندئذ دمج جميع الحقائق المنفصلة لصياغة حلقة مشابهة في الاساس لتلك الحقائق المقبولة في الوقت الحاضر ، وفيما بعد ، عُرف ان «الاسيتيت النشط» (الاسيتيل مرافق انزيم أ) كان الوقود الفعلي للحلقة . وكان هذا تطورا جديدا هاما اذ غيّر التركيز على حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل من نظام مرتبط بمبدئيا بايض الكربوهيدرات الى نظام مرتبط بقدر مساو مع هدم كل من الكربوهيدرات والدهون .

وما زال العمل مستمرا الآن مع اشارة خاصة الى العوامل التي تنظم السرعة التي تتم بها ايض المواد المتفاعلة وانتاج الـ ATP . ومن الامور ذات الالهمية الخاصة التفاصيل الدقيقة المتعلقة بكيفية الانتقال المرتبطة بالطاقة للمواد الايضية والايونات والفوسفات عبر الغشاء الداخلي للميتوكوندريونات . اما الآلية غير المفهومة تماما والتي يتكون بواسطتها ATP في عملية الفسفرة التأكسدية فهي أيضاً مدار استقصاء نشط .

الفصل العاشر

أيض الليبيدات

Lipid Metabolism

كما قد لاحظنا في الفصل الثاني أن بعض الليبيدات وخاصة الليبيدات المفسفرة والستيرويدات تشارك في بناء الخلية حيث أنها توجد في أغشية الليبيدات البروتينية. كذلك يمكن أن تدخل الجليسيريدات المتعادلة في مكونات بعض الأغشية، غير أن أهمية هذه الجليسيريدات تعود إلى قدرتها على تزويد الخلية بمقدار كبير من الطاقة نتيجة تأكسدها فعلى سبيل المثال، إن جزيئاً واحداً من الحامض الدهني ذات السلسلة الطويلة المعروف بإسم حامض البالميتيك (palmitic acid) $[CH_3(CH_2)_{14}COOH]$ يعطي ثمانية جزيئات من أسيتيل مرافق انزيم أ (acetyl coenzyme A) وينتج عن هذه العملية تكوّن بعض جزيئات الـ ATP. غير أن المزيد من جزيئات ATP يتكون نتيجة الأكسدة اللاحقة للأسيتيل مرافق انزيم أ بواسطة حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل (TCA) (الفصل التاسع).

ويتكيف النسيج الدهني في الحيوانات بشكل خاص ليقوم بإختزان الدهون والزيوت. وتحافظ عدم قابلية هذه الليبيدات للذوبان في السيترولازم المائي على بقائها معزولة عن عملية الأيض العام، غير أن لها القابلية على التحرك في السيترولازم عند الحاجة. وبشكل كمّي، فإنها تمثل طريقة ذات كفاية خاصة لإختزان الطاقة. إذ ينتج عن الأكسدة الكاملة لغرام واحد من الدهن ٣٩ كيلو جول من

الحرارة تقريباً، في حين ينتج عن الكمية نفسها من الكربوهيدرات أو البروتينات ١٧ كيلو جول فقط. وتشكل الدهون حوالي ١٠٪ من وزن الإنسان العادي. وبالإمكان استخدام هذه الدهون مصدراً للطاقة في فترات المجاعة. وإلى حد ما تقوم القنافذ وحيوانات أخرى من حيوانات السبات الشتوي بإحتزان مقدار هام من الدهون لاستخدامها في فصل الخريف، حيث يعمل الدهن المخزن كعازل حراري إلى حين تعطيمه لإنتاج الطاقة والماء. أما في الخلايا النباتية فإن النشاء هو أكثر شيوعاً من الدهن كمخزن للطاقة، غير أن هذا ليس بالضرورة دائماً. ففي بذور زيت الخروع تعتبر الدهون المخزن الرئيسي لتزويد الطاقة اللازمة خلال عملية الانتاش (germination).

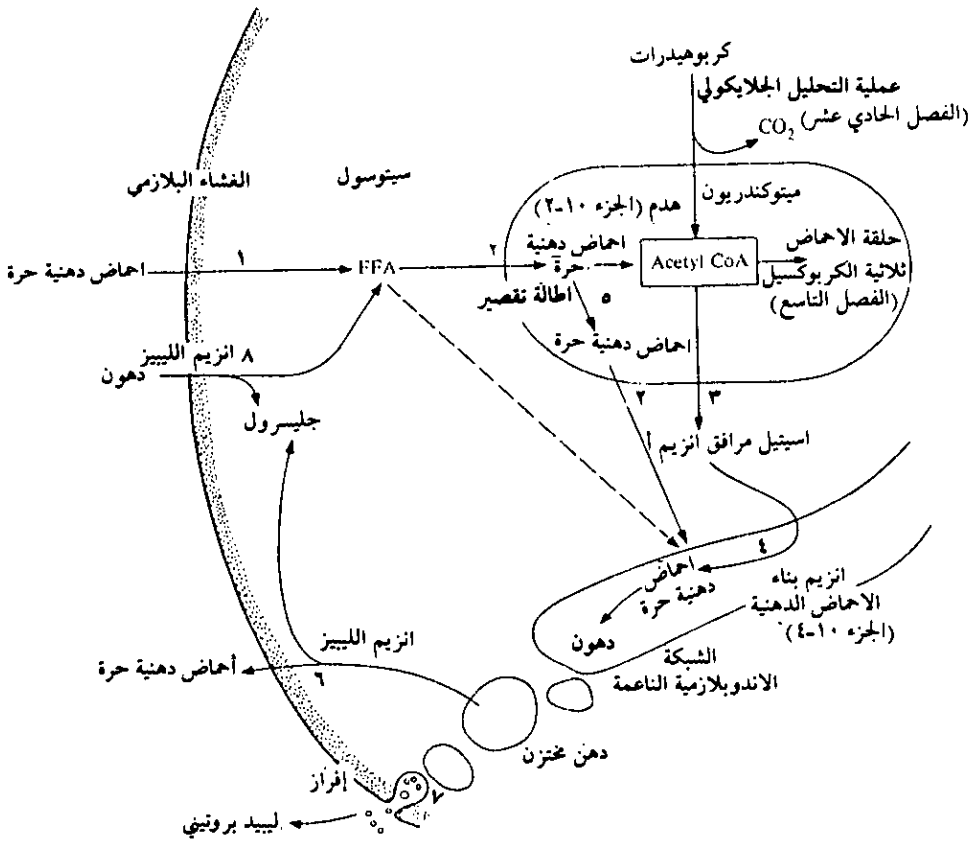
ويجب أن لا ننظر إلى الليبيدات باعتبارها مخازن ساكنة للطاقة (static)، ذلك أن للدهون في الحيوانات القدرة على التحرك وإعادة التخزين، كما يمكن الاعتماد عليها لأغراض عمليات الهدم. إن الأستيل مرافق انزيم أ الناتج من عملية هدم الدهون لا يستخدم لإنتاج ATP فحسب (الفصل التاسع)، بل إنه يشارك في عمليات بناء حيوية هامة تؤدي إلى إنتاج دهون وليبيدات أخرى. وستتناول في هذا الفصل بالتفصيل الآلية التي تؤدي إلى تكوين الأستيل مرافق انزيم أ كما سنعرض إلى الطرق التي تستطيع الدهون بواسطتها تزويد المواد الخام اللازمة لبناء جليسيريدات جديدة وليبيدات أخرى معينة.

١٠ - ١ الموقع الخلوي لأيض الدهون

(Cellular location of fat metabolism)

إن فهم آليات عمليات بناء الدهون وهدمها يعتمد على معرفة المواقع الخلوية التي تحدث بها هذه العمليات المختلفة، إذ يبدو أن الفصل الفراغي (spatial

(separation) لهذه العمليات هو ذات أهمية رئيسية في تنظيم عملية الأيض . وقبل أن نتناول بالتفصيل التفاعلات الكيميائية المختلفة لهذه العمليات يبدو من المفيد أن نعرض رسماً تخطيطياً موجزاً للتفاعلات التي تحدث ومكان حدوثها (شكل ١٠-١).



شكل ١٠-١

مخطط يبين المواقع الخلوية لأيض الدهون في خلية حيوانية نموذجية

تدخل الأحماض الدهنية الحرة (أي التي ليست على شكل استرات) بسهولة الى الخلية من الدم أو من السائل الخارجي المحيط بالخلية بواسطة الانتشار. (عملية ١، شكل ١٠-١) أما الدهون فإنها لا تستطيع دخول الخلية مباشرة بل يجب - قبل

ذلك - أن تتحلل مائياً بفعل انزيم الليباز (lipase) المرتبط ارتباطاً مهلهلاً أو مفككاً مع الغشاء البلازمي ، ونتيجة لهذا تعبر الدهون من خلال الغشاء وتصل الأحماض الدهنية الحرة والجليسرول إلى السيتوسول (cytosol) . تشارك الأحماض الدهنية في عمليات عديدة مختلفة في الخلية وسيتم وصف أهم إحدى هذه العمليات في الجزء التالي . وهو هدم الأحماض الدهنية الذي يتم في النسيج الداخلي للميتوكوندريون . وينتج عن هذا تكون الأسيتيل مرافق انزيم أ الذي يعد الوقود الأولي لحلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل (TCA) (الفصل التاسع) . وجدير بالذكر أن الأحماض الدهنية لا تستطيع دخول الغشاء الداخلي للميتوكوندريون بسهولة (العملية ٢) ولكن هذا يتم بواسطة آلية خاصة تحتوي على الكارنيتين (carnitine) مما يمكن الأحماض الدهنية من عبور الميتوكوندريون ، وهذا ما سنتناوله بالتفصيل فيما بعد (الشكل ١٠-٢) .

يستطيع العديد من الخلايا وبخاصة خلايا الكبد بناء الأحماض الدهنية ذات السلاسل الطويلة من الأسيتيل مرافق انزيم أ (الجزء ١٠-٤) . وهذا ما نشير إليه في العملية ٤ من الشكل (١٠-١) . ينشأ الأسيتيل مرافق انزيم أ عادة في الميتوكوندريونات ويعتبر هدم الكربوهيدرات مصدراً رئيسياً له (الفصل الحادي عشر) . وهناك آليتان تساعدان الأسيتيل مرافق انزيم أ الموجود داخل الميتوكوندريون على مغادرة هذا العضي إلى السيتوسول . وهذه الحركة (عملية ٣ ، شكل ١٠-١) ضرورية لأن بناء الأحماض الدهنية يتم في الشبكة الاندوبلازمية الناعمة والتي يتم فيها بناء الدهون أيضاً (الجزء ١٠-٥) . وقد تنشأ الأحماض الدهنية المختلفة التي تتعرض لعملية الأسترة أثناء تكوين الدهون والليبيدات المفسفرة من عملية البناء الجديدة هذه التي أشرنا إليها ، وبالإضافة إلى ذلك فقد تستخدم الأحماض الدهنية الداخلة مباشرة من خارج الخلية في عملية البناء أيضاً . وهناك مصدر ثالث يتمثل في الأحماض الدهنية التي تتعرض لعملية تقصير أو إستطالة في الميتوكوندريون (عملية ٥) .

وتخزن الدهون عادة في الخلية على شكل حويصلات من الليبيدات البروتينية تشتق من الشبكة الاندوبلازمية . وقد تتعرض هذه الدهون بالطبع الى عمليات هدم لاحقة في الخلية نفسها أو قد تنطلق الى الدم لتزود خلايا أخرى بالاحماض الدهنية الحرة الناتجة من تأثير انزيم الليباز الموجود في الشبكة الاندوبلازمية (عملية ٦) أو لتزود هذه الخلايا بمعقدات الليبيدات البروتينية (عملية ٧) .

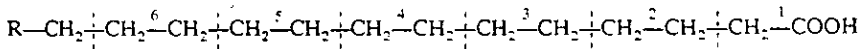
١٠ - ٢ لولب اكسدة الأحماض الدهنية

(The fatty acid oxidation spiral)

تم اكسدة الأحماض الدهنية في الخلايا النباتية والحيوانية في الميتوكوندريونات على وجه التحديد . ولقد كان معروفاً منذ زمن بأن عملية الأكسدة هذه تشتمل على أكسدة في الموقع بيتا، وذلك قبل أن يتم اكتشاف تفاصيل خطوات تفاعلات اكسدة الأحماض الدهنية . ولقد دلت التجارب التاريخية التي أجراها ف . نوب (F. Knop) عام ١٩٠٤ بأن مجمل عملية الأكسدة تحطم تدريجي يمكن التعبير عنه في الصيغة التالية والمبسطة جداً .

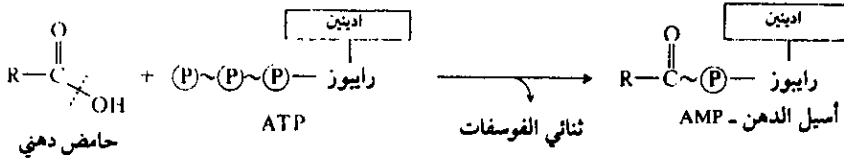


والميزة الرئيسية للأكسدة في الموقع بيتا هي الإزالة المتتالية أو المتعاقبة لأزواج ذرات الكربون (على هيئة أسيتيل مرافق انزيم أ) من الأحماض الدهنية لينتج عن ذلك أحماض دهنية قصيرة السلاسل .



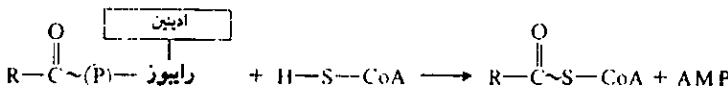
ومن المعروف الآن بأن الأحماض الدهنية الحرة لا تتحطم في الحقيقة بل أنها تتغير أولاً إلى شكل آخر يمتاز بأنه ذو طاقة عالية وذلك بتحويلها الى مشتقات الاسيل مرافق انزيم أ . وهذا الأخير يستخدم كمادة متفاعلة في التفاعل الأول من التفاعلات الأربعة اللاحقة التي تشكّل في مجموعها عملية الأكسدة في الموقع بيتا . إن جميع المركبات الوسيطة المتبقية في التفاعلات الثلاثة المتعاقبة هي أيضاً مشتقات لمرافق انزيم أ .

إن جميع مشتقات مرافق انزيم أ هذه هي مركبات ذات طاقة عالية . وعندما يتحول الحامض الدهني الحر إلى أسيل الدهن - مرافق انزيم أ فإن الطاقة اللازمة لتشكيل رابطة استر الكبريت (thioester linkage) تشتق من ATP ، وتتم هذه العملية بخطوتين ، الخطوة الأولى تمثل التفاعل البادئ (priming reaction) وفيها يتفاعل الحامض الدهني الحر مع ATP ليكون مركباً يعرف بإسم أسيل الدهن - AMP (fatty acyl - AMP) حيث ترتبط مجموعة الكربوكسيل للحامض الدهني مع فوسفات أحادي النيوكليوتيد كما هو مبين في التفاعل التالي :



وأسيل الدهن - مرافق انزيم أ مركب ذو طاقة عالية يحتوي على معظم الطاقة الناتجة عن تحطم ثنائي الفوسفات من جزيء ATP والتي تحتجز في رابطة الأسيل - AMP . وتتم ازاحة هذا التفاعل إلى جهة اليمين بفعل التحلل المائي للمركب الناتج الثاني وهو ثنائي الفوسفات (pyrophosphate) الذي يتحول إلى فوسفات غير عضوي بفعل تأثير إنزيمات ثنائي فوسفاتيز . وسوف نرى العديد من التفاعلات المشابهة لهذا التفاعل فيما بعد .

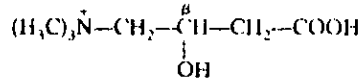
وبعد ذلك يتفاعل أسيل الدهن - AMP مع مرافق انزيم أ لينتج عن ذلك تكوين أسيل الدهن - مرافق انزيم أ و AMP كما هو مبين في التفاعل التالي :



ولقد تم وصف التفاعل المؤدي إلى تكوين الأسيل - مرافق انزيم أ بالتفاعل البادئ ، فبالرغم من استخدام ATP في البداية إلا أنه ينتج عن مجمل تفاعلات الأكسدة في الموقع بيتا توليد ATP . وهذا التفاعل ضروري لأن مرافق انزيم أ

تأثير في جعل ذرات الكربون في المواقع ألفا وبيتا للحامض الدهني اكثر نشاطاً مما يمكن توقعه من تركيب مشابه من البارافين المشبع .

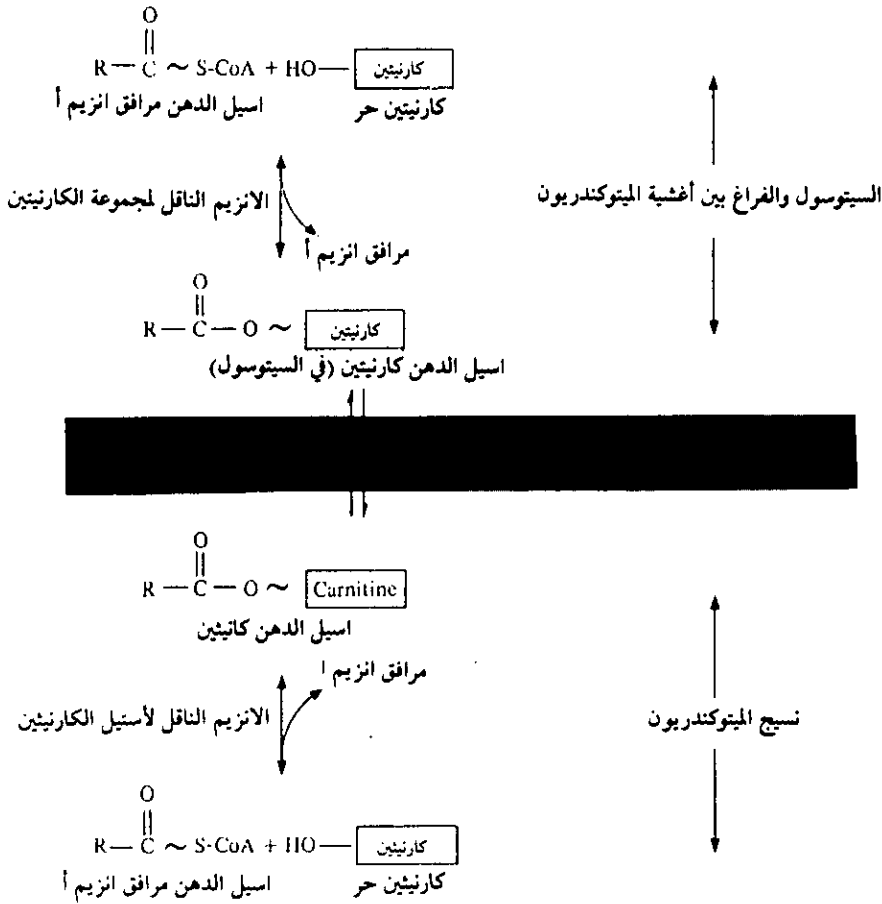
ولقد تأكد أن الأحماض الدهنية ومشتقات المرافق لانزيم أ منها هي مركبات كبيرة لا تستطيع الانتقال بسهولة عبر غشاء الميتوكوندريون الداخلي . ويحدث كل من التفاعل الباديء الأولي والتفاعل المؤدي إلى تكوين الأسيل - مرافق انزيم أ في السييتوسول بشكل سائد، ثم تحمل مجموعة الأسيل إلى الميتوكوندريون عن طريق ارتباطها بجزيء خامل يدعى الكارنيتين ذو التركيب التالي :



وفي السييتوسول تنتقل مجموعة الأسيل من أسيل الدهن - مرافق انزيم أ إلى مجموعة الهيدروكسيل في الموقع بيتا للكارنيتين وينتج عن ذلك تكوين أسيل الدهن - كارنيتين إلى الميتوكوندريون، وربما يتم ذلك بواسطة حامل (carrier) . ويتم في الميتوكوندريون تفاعل عكسي للتفاعل السابق ينتج عنه تكوين أسيل الدهن - مرافق انزيم أ داخل الميتوكوندريون ويتحرر الكارنيتين، ويستطيع هذا الأخير الانتشار ثانية إلى السييتوسول . وتستخدم آلية النقل بواسطة الكارنيتين في حركة مجموعة أسيل أخرى . فعلى سبيل المثال يمكن للأسيتيل مرافق انزيم أ أن ينتقل من نسيج الميتوكوندريون إلى السييتوسول بنفس الآلية الموضحة في الشكل (١٠-٢) ولكن بطريقة عكسية .

وعندما يصل أسيل الدهن - مرافق انزيم أ إلى النسيج الداخلي للميتوكوندريون تستطيع عندها آلية الأكسدة بالبدء . والنتيجة الإجمالية للتفاعلات الأربعة التي تشكل دورة من دورات لولب أكسدة الأحماض الدهنية تكوين جزيء واحد من الأسيتيل مرافق انزيم أ مع انطلاق أربعة بروتونات وأربعة إلكترونات . ويختزل إثنان

من هذه الالكترونات جزيء FAD في حين يحتزل الالكترونات المتبقيان والمنطلقان في مرحلة لاحقة من اللولب جزيء DNA ونتيجة لإعادة اكسدة هذه المرافقات للانزيمات بفعل جسيمات نقل الالكترونات في الميتوكوندريونات يتكون ATP بواسطة الفسفرة التأكسدية (الفصل الثامن).



شكل ١٠ - ٢

دور الكارنيتين في نقل الأحماض الدهنية عبر الميتوكوندريون

تتضمن عملية الهدم الكاملة أربع تفاعلات فقط تتوضح بشكل رئيسي في الشكل (١٠-٣) والشبيهة إلى حد كبير بتلك التفاعلات التي يتحول بواسطتها حامض السوكسينيك إلى الأوكسالوأسيتيت .

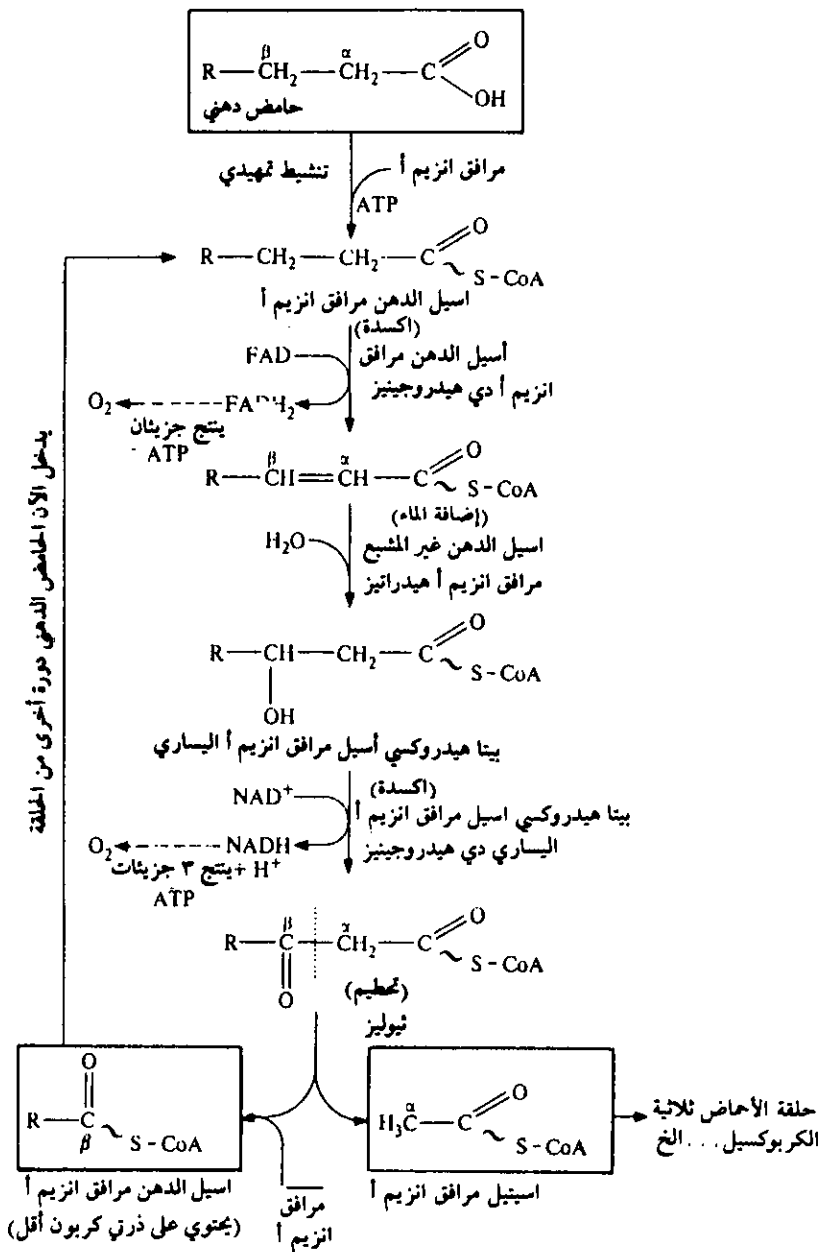
يشتمل التفاعل الأول على ازالة الهيدروجين (dehydrogenation) ويحفز بواسطة انزيم من انزيمات البروتينات الفلافينية (flavoproteins) يسمّى انزيم أسيل الدهن مرافق انزيم أ دي هيدروجينيز (fatty acyl coenzyme A dehydrogenase) ويفعل تأثير هذا الإنزيم يتم ازالة بروتون واحد والكثرون واحد من كل من ذرات الكربون في المواقع الفا وبيتا لأسيل الدهن مرافق انزيم أ. وهذان بدورهما ينتقلان الى FAD لاختزاله إلى $FADH_2$ (الجزء ٨-٤). وقد ينتج عن إعادة اكسدة $FADH_2$ بفعل سلسلة نقل الالكترونات في الميتوكوندريونات جزئيان من ATP بواسطة الفسفرة التأكسدية. وهكذا يبدو واضحاً التشابه بين هذا التفاعل وبين تفاعل انزيم السوكسينيت دي هيدروجينيز (succinate dehydrogenase). إن ناتج هذا التفاعل هو تكوين أسيل الدهن مرافق انزيم أ غير المشبع في المواقع الفا وبيتا (α, β -unsaturated fatty acyl coenzyme A).

أما التفاعل الثاني في هذه السلسلة المتعاقبة فيتم بفعل تأثير انزيم هيدراتيز يسمّى بإنزيم أسيل الدهن غير المشبع مرافق انزيم أ هيدراتيز (unsaturated fatty acyl coenzyme A hydratase) والذي يحفز إضافة جزيء من الماء إلى أسيل الدهن غير المشبع مرافق انزيم أ (الشكل ١٠-٣). وبالرغم من احتمال تكون مشابهن فراغيين (stereoisomers) فإن المشابه الفراغي اليساري هو الذي يتكون فقط. إن تكوين بيتا - هيدروكسي أسيل مرافق انزيم أ اليساري (L - β -hydroxy-acyl coenzyme A) يذكّرنا بإحدى خطوات حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل والتي يحفز فيها إنزيم فيوماريت هيدراتيز (fumarate hydratase) تحويل الفيوماريت إلى حامض المالك اليساري (L -malic acid) وإنزيم الهيدراتيز رقم انقلاب (turnover number) عالٍ يصل إلى حوالي المليون (الجزء ٦-١).

أما الانزيم الثالث فهو بيتا - هيدروكسي أسيل مرافق انزيم أ اليساري دي هيدروجينيز، وهو انزيم متخصص لكل من الـ NAD والشكل اليساري للمادة المتفاعلة. أما النواتج فهي بيتا - كيتو أسيل مرافق انزيم أ (β -ketoacyl coenzyme A) و NAD المختزل (الشكل ١٠-٣). وهذا التفاعل مهم من حيث الطاقة الناتجة إذ قد يتكون ثلاثة جزيئات وزنية من ATP من كل جزيء من جزيئات NADH بواسطة الفسفرة التأكسدية.

وفي التفاعل الرابع والنهائي تتحطم الرابطة بين ذرات الكربون في المواقع الفا وبيتا بواسطة الانزيم بيتا - كيتو أسيل مرافق انزيم اثيلوليز (β -ketoacyl coenzyme A thiolase) (شكل ١٠-٣). وهنا يجب ان نذكر ان تحطيم الرابطة بين ذرتين من الكربون هو عادة تفاعل مطلق للطاقة (الجزء ٩-٦). ونتيجة اقتران تفاعل التحطيم الرابع والتفاعل الذي تتم بواسطته إضافة الأسيل الى مرافق انزيم أ لا تفقد الطاقة المتحررة من تفاعل بيتا - كيتو أسيل مرافق انزيم أ اثيلوليز على شكل حرارة بل يحتفظ بها على شكل رابطة أستر كبريت جديدة. وهذا يتم بواسطة تدخل جزيء حر من مرافق انزيم أ بحيث ينتج الأسيتيل مرافق انزيم أ ومركب جديد من الأسيل مرافق انزيم أ ذوات سلسلة طويلة (أقصر بذرتين من الكربون). وهكذا يساعد جزيء مرافق انزيم أ الحر في تكوين الأسيل مرافق انزيم أ الجديد ذي السلسلة الطويلة وهو بذلك يعتبر المنشط (activator) للدورة التالية من دورات اللولب.

وهكذا فإن تفاعل بيتا - كيتو أسيل ثيوليز يقصّر سلسلة الكربون التي يتكون منها الحامض الدهني بذرتين من الكربون. وتعمل السلسلة الطويلة الجديدة لأسيل الدهن مرافق انزيم أ - كمادة متفاعلة - لدورة أخرى من دورات تفاعلات الهدم اللولبية في حين يخضع جزيء أسيتيل مرافق انزيم أ إلى أكسدة لاحقة بواسطة حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل لانتاج ١٢ جزيئاً من ATP.



شكل ١٠ - ٣

لولب اكسدة الأحماض الدهنية (تنتقل الالكترونات من FAD و NAD المختزلين الى الأكسجين خلال سلسلة نقل الالكترونات منتجة ATP).

إنَّ الأكسدة الكاملة لحامض دهني ذي سلسلة طويلة إلى أسيتيل مرافق انزيم تؤدي إلى انتاج كميات كبيرة من ATP . فحامض البالميتيك (palmitic acid) $[H_3C-(CH_2)_{14}-COOH]$ على سبيل المثال ينتج ٨ جزئيات من الأسيتيل مرافق انزيم أ خلال سبع دورات في تفاعلات الهدم اللولبية . وهذا يعني أن ١٤ (أربعة عشر) جزئياً من ATP تتكون كنتيجة لأكسدة ٧ (سبع) جزئيات من FAD بواسطة سلسلة نقل الالكترونات في الميتوكوندريونات وأن ٢١ (واحداً وعشرين) جزئياً من ATP تتكون كنتيجة لأكسدة ٧ (سبع) جزئيات من NADH . وهكذا فإن (٢١+١٤) ٣٥ (خمسة وثلاثين) جزئياً من ATP تتكون أثناء التحطيم إلى أسيتيل مرافق انزيم أ . كما ينتج ١٢ (اثنا عشر) جزئياً من ATP بفعل الأكسدة اللاحقة لكل جزئي من جزئيات الأسيتيل مرافق انزيم أ بواسطة حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل . ولما كانت هناك ٨ (ثمانية) جزئيات من الأسيتيل مرافق انزيم أ تتكون من تحطيم جزئي البالميتيت فإن ٩٦ جزئياً من ATP تنتج بهذه الطريقة . وبناء عليه ، فإن الأكسدة الكاملة لحامض البالميتيك إلى ثاني أكسيد الكربون والماء تؤدي إلى انتاج ١٣١ جزئياً من ATP . في حين يستخدم جزئي واحد من ATP في عملية التنشيط البدائية بواسطة انزيم الثيوكاينيز .

وتمثل الـ ١٣٠ مولاً من ATP 130×33 كيلو جول من الطاقة (الجزء ٧-٤) . ولما كان التغير المعياري في الطاقة الحرة للأكسدة الكاملة للبالميتيت إلى ثاني أكسيد الكربون والماء هو ٩٧٨٠ كيلو جول فإن الفعالية الكاملة للطاقة الملتقطة هي :

$$\%44 = 100 \times \frac{130 \times 33}{9780}$$

١٠- ٣ الموقع الأيضي المركزي للأسيتيل مرافق انزيم أ

(The central metabolic position of acetyl coenzyme A)

كما لاحظنا فإن أكسدة الأحماض الدهنية تؤدي إلى تكوين الأسيتيل مرافق انزيم أ في الميتوكوندريون، غير أن هذه المادة تتكون بواسطة عمليات أخرى، وبشكل خاص وفي حالة توفر الأكسجين فإنها تنتج من إزالة مجموعة الكربوكسيل من البيروفيت (شكل ٨-١). ولما كان البيروفيت ينشأ من تحطيم الكربوهيدرات (الفصل الحادي عشر)، فإن للأسيتيل مرافق انزيم أ أهمية كيميائية خاصة جداً، فهو مادة ناتجة شائعة لأبيض الكربوهيدرات والدهون، وهو يمثل أيضاً نقطة التقارب لهذين المسارين الرئيسيين حيث تتوفر الطاقة بشكل متاح للخلية. وتؤدي الأكسدة اللاحقة للأسيتيل مرافق انزيم أ بواسطة آلية حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل إلى انتاج مقدار كبير من ATP الذي تحتاجه الخلايا.

وبالإضافة إلى دوره في عمليات الهدم، فإن للأسيتيل مرافق انزيم أ دوراً في عمليات البناء أيضاً فهو يلعب دوراً في بناء الأحماض الدهنية والستيرويدات وتحتاج كلاً من عمليات البناء هذه إلى قوة مخزنة (reducing power) على شكل NADPH. وهنا يجب أن نتذكر أن هذا العامل المرافق يشبه NADH فيما عدا أنه يحتوي على مجموعة فوسفات إضافية. ويوجد NADPH بشكل سائد خارج الميتوكوندريونات وينتج من اختزال NADP في العديد من الخلايا النباتية والحيوانية بواسطة مسار تفاعلي يعرف بحلقة السكاكر الخماسية المفسفرة (pentose phosphate pathway) ويحدث في السيتوسول (الفصل الرابع عشر). وفي النباتات، ينتج NADPH أيضاً من التفاعل الضوئي في عملية التركيب الضوئي (الجزء ١٤-٤). وبالإضافة إلى ذلك، فهناك انزيمات عديدة في السيتوسول تشبه تلك الموجودة في الميتوكوندريونات ولكنها تستخدم NADP عاملاً مرافقاً بدلاً من NAD، وفي هذا المجال يعتبر انزيم

الايزوستريت دي هيدروجينيز (isocitrate dehydrogenase) مثلاً هاماً، فهو كإنزيم حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل الموجودة في الميتوكوندريونات يعمل على أكسدة الايزوستريت (isocitrate) إلى الفا - كيتوجلوتاريت (α - katoglutarate) غير أن القوة المختزلة تلتقط على هيئة NADPH .

ولما كانت عملية بناء الأحماض الدهنية من الأسيتيل مرافق انزيم أحتاج إلى كميات كبيرة من NADPH ، لذلك، فمن المتوقع أن يكون موقع بناء هذه الأحماض قريباً من موقع انتاج NADPH . ففي النباتات الخضراء يتم بناء الأحماض الدهنية في البلاستيدات الخضراء أثناء تعرضها للإضاءة . أما في الخلايا الحيوانية فتتم عملية البناء الحيوي هذه في الشبكة الاندوبلازمية الناعمة قريباً من انزيمات حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة . ويمكن توضيح هذا التمييز في موقع بناء الأحماض الدهنية بشكل جلي في الطحلب وحيد الخلية المسمى (يوجلينا جراسيلس) (*Euglena gracilis*) . فعندما تنمو اليوجلينا في الضوء، فإن مسار بناء الأحماض الدهنية يتم في البلاستيدات الخضراء . وفي الظلام، تستطيع خلايا اليوجلينا أن تعيش بواسطة التغذية العضوية (غير ذاتية التغذية) وأن تطوّر انزيمًا لبناء الأحماض الدهنية (fatty acid synthetase) ذات وزن جزيئي عالٍ وشبيه بذلك الموجود في الحيوانات، ويوجد هذا الانزيم في الشبكة الاندوبلازمية .

وفي معظم الكائنات التي تمت دراستها، فإن عملية بناء الأحماض الدهنية تبدأ بشكل أولي بعملية تحويل الأسيتيل مرافق انزيم أ إلى البالميتيت (palmitate) ($C_{15}H_{31}COOH$) . ويمكن إطالة هذا الأخير أو تقصيره بفعل تأثير إنزيمات توجد في الميتوكوندريون وذلك نتيجة تفاعلات شبيهة بتلك الموضحة في الشكل (٣-١٠) وتعمل باتجاه أمامي (forward) أو باتجاه عكسي (reverse) . ويشكل مبدئي يدخل البالميتيت إلى الميتوكوندريون بواسطة آلية

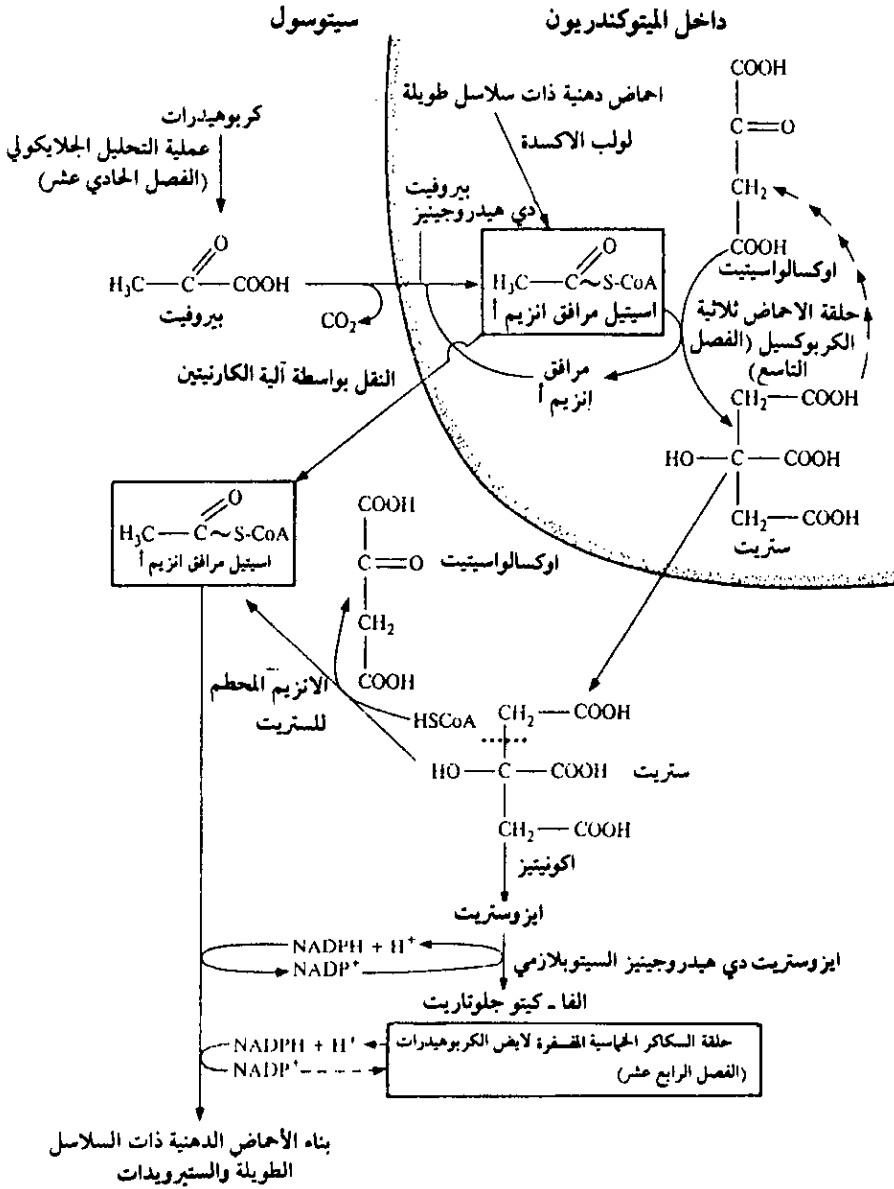
الكارنيتين (الشكل ١٠-٢) ويغادر الحامض الدهني الجديد بعد إطالته أو تقصيره الميتوكوندريون بهذه الآلية نفسها.

وأنه لأمر بعيد الاحتمال أن يستخدم الأسيتيل مرافق انزيم أ والناتج مباشرة من عمليات الهدم داخل الميتوكوندريون في عملية البناء الحيوي للأحماض الدهنية ذات السلاسل الطويلة والتي تتم خارج الميتوكوندريونات، ويعود السبب في ذلك إلى أن جزيء الأسيتيل مرافق انزيم أ كبير جداً بحيث لا يستطيع الانتشار بسهولة خلال غشاء الميتوكوندريونات. غير أنه من المحتمل أن يتكثف الأسيتيل مرافق انزيم أ المتكون داخل الميتوكوندريون بإتحاده مع الأوكسالواسيتيت (oxaloacetate) وبالطريقة نفسها التي تتم في الخطوة الأولى من خطوات حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل، ونتيجة لعملية التكثيف هذه يتحرر مرافق انزيم أ ويتكون الستريت (citrate) الذي يستطيع الانتشار إلى السيتوبلازم خارج الميتوكوندريونات. ومن المحتمل أن يتعرض الستريت في السيتوسول إلى التحطم ليكون ثانياً الأسيتيل مرافق انزيم أ والأكسالواسيتيت، ويستخدم مرافق انزيم أ و ATP الموجودان خارج الميتوكوندريونات كعوامل مرافقة لهذا التفاعل. وهناك دليل على إمكانية استخدام آلية الكارنيتين كوسيلة لنقل الأسيتيل مرافق انزيم أ من الميتوكوندريون إلى السيتوسول، وفي هذا المجال فقد تتم العملية بالخطوات المشار إليها نفسها في الشكل (١٠-٢) ولكن بطريقة عكسية. ويلخص الشكل (١٠-٤) العديد من النقاط التي تم إيضاحها في هذا الجزء.

١٠ - ٤ البناء الحيوي للأحماض الدهنية ذات السلاسل الطويلة

(The biosynthesis of long - chain fatty acids)

يحتاج بناء البالميتيت خارج جسم الكائن الحي (*in vitro*) إلى عدد من العوامل المرافقة من بينها NADPH وثنائي أكسيد الكربون والبيوتين (biotin) ولا يشارك أي من



شكل ١٠ - ٤

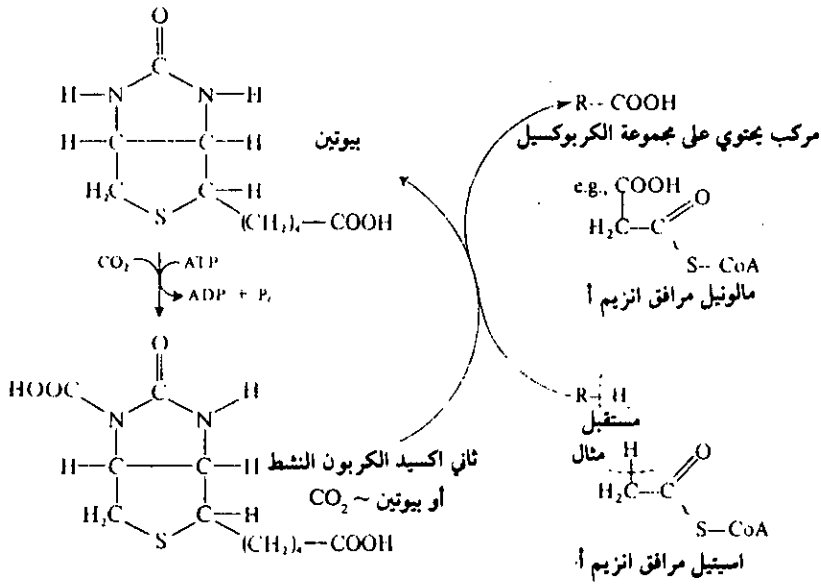
الموقع الخلوي لبعض التفاعلات الرئيسة للأسيتيل مرافق انزيم أ

هذه العوامل المرافقة في لولب اكسدة الأحماض الدهنية . ولو تجاهلنا الفروق في المواقع الخلوية فإنه لا يمكن النظر ببساطة إلى مسار عمليات البناء وكأنه عكس مسار عمليات الهدم ، وفي الحقيقة نجد أن مسار عمليات البناء الحيوي يختلف عن مسار عمليات الهدم . وأحد أسباب ذلك أن على الخلية أن تتجنب إمكانية تلاشي تفاعل مستهلك للطاقة خلال فترة قصيرة إذا ما كانت عملية البناء عملية عكسية مباشرة لعملية الهدم .

لقد أوضحت التجارب التي استخدم فيها ثاني أكسيد الكربون المشع ($C^{14}O_2$) بأنه على الرغم من أهمية ثاني أكسيد الكربون كعامل ضروري في بناء الأحماض الدهنية ، إلا أن ذرات الكربون في هذا العامل الهام لا تندمج في المواد الناتجة النهائية . وعلاوة على ذلك ، فلقد ثبت أن المألونيل مرافق انزيم أ (malonyl coenzyme A) يعمل كمولد فعال (potent precursor) للباليتيت أكثر من الأسيتيل مرافق انزيم أ . ولقد تم تفسير هذه الحقائق عندما تم التأكد من أن بناء الأحماض الدهنية ذات السلاسل الطويلة يتم من أحماض أقصر بواسطة الإضافة المتتالية لوحدات تتألف من ذرتين من الكربون مشتقتين من المألونيل مرافق انزيم أ مصحوبة بتحرر ثاني أكسيد الكربون .

ويتم بناء المألونيل مرافق انزيم أ بخطوتين بواسطة إضافة مجموعة الكربوكسيل للأسيتيل مرافق انزيم أ . ويتم في الخطوة الأولى تنشيط ثاني أكسيد الكربون عن طريق تكوين مشتق البيوتين . ويسمى هذا المشتق أحياناً بإسم ثاني أكسيد الكربون النشط (active carbon dioxide) ويقوم ATP بتزويد الطاقة اللازمة لبنائه . ويوضح الشكل (١٠-٥) تركيب كل من البيوتين وثاني

اكسيد الكربون النشط . أما في الخطوة الثانية فيتكون المألونيل مرافق انزيم أ بواسطة تفاعل يتم خلاله انتقال ثاني اكسيد الكربون من معقد البيوتين إلى جزيء من الاسيتيل مرافق انزيم أ . وبالإضافة إلى هذا التفاعل الذي تم شرحه فإن البيوتين

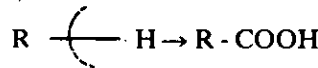


شكل ١٠-٥

تحويل البيوتين إلى ثاني اكسيد الكربون النشط وبناء المألونيل مرافق انزيم أ . هناك أمثلة أخرى شبيهة بتفاعلات إضافة مجموعة الكربوكسيل بواسطة ثاني اكسيد الكربون النشط سنأخذها بعين الاعتبار في الأجزاء ١٢-٤ و ١٢-٥ وهي :

أ (البيروفيت ← الأوكسالواسيتيت

ب) بروبيونيل مرافق انزيم أ ← ميثيل مألونيل مرافق انزيم أ
وفي كلتا الحالتين فإن التفاعل العام هو



ضروري للعديد من التفاعلات التي يتم خلالها إضافة مجموعة الكربوكسيل. ولا تستطيع الحيوانات بناء البيوتين، فهو أحد أنواع الفيتامينات (جدول ٦-٤). ويحتوي بياض البيض على مادة الأفيدين (avidin) التي تتحد مع البيوتين لتجعله غير نشط.

ويعدّ الانزيم اسيتيل مرافق انزيم أ كربوكسيليز (carboxylase acetyl coenzyme A) الذي يحفز بناء المألونيل مرافق انزيم أ في عملية بناء الأحماض الدهنية، مثلاً على البروتينات الألوسثيرية (allosteric proteins). وتتألف الوحدة الأساسية (basic unit) لهذا الإنزيم من مونمر (monomer) يحتوي على أربعة ببتيدات يرتبط بإحداها جزئ البيوتين. وشكل المونمر (monomer) هذا هو الشكل غير النشط للإنزيم. ومع ذلك فإنه بوجود أيونات الستريت أو الأيزوستريت ترتبط وحدات المونمر مع بعضها في سلاسل قد تصل في طولها إلى عشرين وحدة. ولقد تمت مشاهدة الشكل المبلمر للإنزيم في سيتوسول خلايا النسيج الدهني باستخدام المجهر الإلكتروني. ويمثل هذا الشكل الانزيم النشط. ويبدو أن تنشيط الإنزيم أو عدم تنشيطه يعتمد إلى حد كبير على وجود أو غياب حامض الستريك فهو يلعب دوراً رئيسياً في تنظيم معدل بناء الأحماض الدهنية (الجزء ١٣-٩).

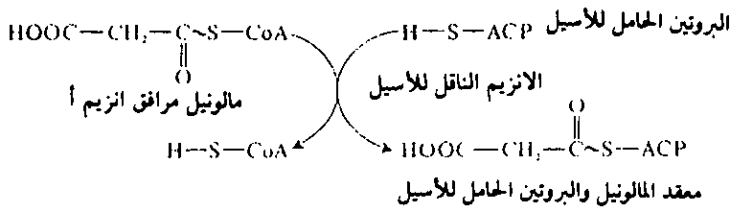
تتألف عملية بناء الأحماض الدهنية بشكل رئيسي من إضافة وحدات من ذرتين من الكربون (two - carbon units) مشتقة من المألونيل مرافق انزيم أ إلى مشتق حامض دهني. ومع ذلك فإن لولب بناء الأحماض الدهنية يختلف عن لولب أكسدها في نقطة هامة أخرى. ففي جميع الكائنات التي تم دراستها حتى الآن لا ترتبط المركبات الوسيطة لسلسلة تفاعلات عملية البناء مع مرافق انزيم أ، بل - على العكس من ذلك - ترتبط مع بروتين يعرف بإسم البروتين الحامل للأسيل (acyl carrier protein; ACP). ولهذا البروتين جزء ملحق (prosthetic group) وهو مركب

يحتوي على مجموعة السلفهايدرل (sulphydryl group) ويسمى بـ ٤' - فوسفوبانتوثين (4' - phosphopantotheine) . وهذا المركب يشكل أيضاً ذلك الجزء من مرافق انزيم أ والمحتوي على مجموعة السلفهايدرل (شكل ٥-٩) . وعندما يشكل الحامض الدهني رابطة استر الكبريت (thioester) مع مجموعة السلفهايدرل للبروتين الحامل للأسيل تنشط ذرات الكربون في المواقع الفا وبيتا كما هي الحال في مركبات مرافق انزيم أ التي تلعب دوراً في عمليات هدم الدهون (الجزء ١٠-٣) . ولهذا السبب يمكن القول بأن التفاعلات الرئيسية للولب عملية البناء تشبه بشكل ملفت للنظر بعض تفاعلات عملية الهدم على الرغم من الفروق الواضحة بين هاتين العمليتين إما لجهة موقعها الخلوي أو متطلباتها من مرافقات الإنزيمات .

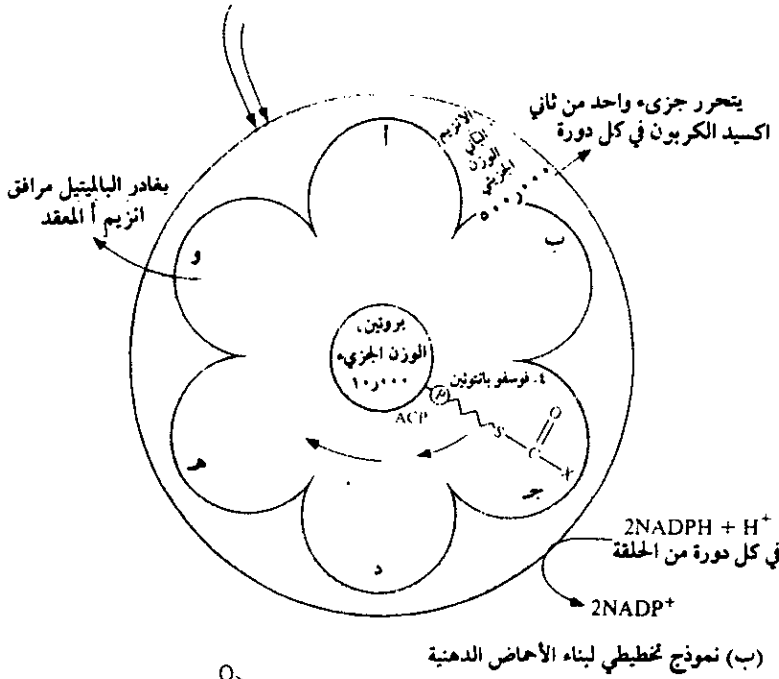
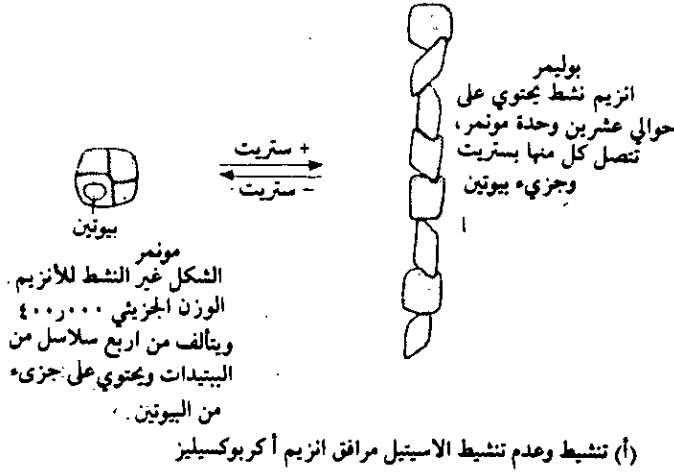
وأثناء كل دورة من دورات لولب البناء يسود الظن بأن مشتقات البروتين الحامل للأسيل في الحامض الدهني تدور على الفوسفوبانتوثين من مركز نشط لنظام انزيم البناء (synthase system) الى المركز التالي (شكل ١٠-٦ ، ب) . ومن الجدير بالملاحظة أن انزيم بناء الأحماض الدهنية (fatty acid synthase) يحتوي على سلسلتين من الببتيدات فقط ، يحتوي كل منهما على العديد من المواقع النشطة تلك التي تحفز مجتمعة سلسلة تفاعلات البناء . ويقوم البروتين الحامل للأسيل (ACP) بتوجيه المادة المتفاعلة خلال خطوات التفاعل المتعاقبة والتي لا تحفزها إنزيمات عديدة ، بل بروتينين فقط هما تراكيب متعددة الوظائف (polyfunctional) .

وتشتق المواد المتفاعلة البادئة للدورة الأولى لدورات لولب البناء (anabolic spiral) من الأسيتيل مرافق انزيم أ والمالونيل مرافق انزيم أ . يتحول المالونيل مرافق انزيم أ والذي يمكن النظر اليه بالمزود أو المعطي (donor) لوحداث ذرتي الكربون (شكل ١٠-٧) إلى مركب البروتين الحامل للأسيل (ACP) بفعل الانزيم الناقل للأسيل (transacylase) وبشكل مشابه للتفاعل السابق يتحول الأسيتيل مرافق انزيم

أ إلى معقد الأسيتيل والبروتين الحامل للأسيل (acetyl ~ S - ACP) والذي يدخل في الدورة الأولى فقط من دورات لولب البناء كمستقبل لوحداث ذرتي الكربون . وبمعنى آخر، فإن معقد الأسيتيل والبروتين الحامل للأسيل هو أبسط انواع معقدات أسيل الدهن والبروتين الحامل للأسيل (fatty acyl ~ S - ACP) الموضحة في الشكل (٧-١٠) . ويجب هنا عدم الخلط بين هذا الدور للأسيتيل مرافق انزيم أ وبين وظيفته العامة كمزود أو معطي للمالونيل مرافق انزيم أ في جميع دورات لولب البناء .



إن تفاعل تكثيف المالونيل ACP-S ~ مع الأسيل - ACP (اسيتيل ، بيوتريل ، هكسانويل . . . الخ) هو الأول في سلسلة من تفاعلات اربع تشكل دورة واحدة من دورات الحلقة . وفي هذه المرحلة ينفصل جزئ ثاني اكسيد الكربون بعيداً عن المالونيل ACP-S ~ والذي كان قد أدخل أصلاً إلى جزئ الاسيتيل مرافق انزيم أ بواسطة ثاني اكسيد الكربون النشط . ومن المحتمل أن تكون عملية التكثيف هذه عملية مستهلكة للطاقة كالعديد من التفاعلات التي ينتج عنها تكوين رابطة كربونية جديدة هذا إذا لم تكن هذه الطاقة متيسرة من الطاقة الناتجة في الوقت نفسه عن رابطة كربونية مجاورة عندما يتم تفاعل ازالة مجموعة الكربوكسيل . إن هذه الآلية الرائعة لكسب ذرة كربون عن طريق فقدان ذرة كربون (carbon gain by carbon loss) تفسر دور المالونيل مرافق انزيم أ كمزود هام لذرتي الكربون بدلاً من الأسيتيل مرافق انزيم أ . وهي تفسر أيضاً عدم وجود ثاني اكسيد الكربون المشع في المواد الناتجة النهائية ، رغم كون ثاني اكسيد الكربون عاملاً مرافقاً هاماً في بناء الاحماض الدهنية . إن ناتج تفاعل التكثيف هذا هو مشتق بيتا - كيتو أسيل للبروتين الحامل للأسيل



ترتبط مشتقات الأسيل للمركبات الوسطية في سلسلة التفاعلات (-C-X) بواسطة رابطة استر الكبريت مع البروتين الحامل للأسيل. وهكذا فإنها تدور من مركز نشط الى المركز التالي (أ، ب، ج، د... الخ) لمعقد الانزيم الباني (synthase) (للتفاصيل انظر الشكل ١٠-٧).

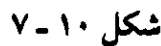
شكل ١٠ - ٦

تراكيب الانزيمات التي تقوم ببناء الأحماض الدهنية في الحيوانات

(β - ketoacyl derivative of ACP). ويتعرض هذا المركب في الخطوات المتبقية من خطوات اللولب إلى تفاعلين تأكسديين وتفاعل إزالة للماء تشبه في مجموعها تلك التي تم وصفها في الصفحة ٣٢٧ غير أنها تتم في اتجاه معاكس.

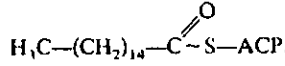
وفي التفاعل الثاني من تفاعلات اللولب (شكل ١٠-٧) يختزل مركب بيتا كيتوليكون بيتا - كيتوهيدروكسي أسيل - ACP . وتشتمل عملية الاختزال هذه على نقل الكترونين وبروتون واحد من $NADPH$. ومن المهم أن نلاحظ هنا أن $NADPH$ وليس $NADH$ هو العامل المرافق في عملية الاختزال هذه وأن المادة الناتجة هي بيتا - هيدروكسي أسيل - ACP اليميني (D - β -hydroxyacyl - ACP) وكما لاحظنا في الشكل (١٠-٣) فإن بيتا - هيدروكسي أسيل مرافق انزيم أ اليساري هو إحدى المركبات المشاركة في مسار تفاعلات الهدم . وهكذا نلاحظ مرة أخرى أن التشابه الظاهري بين مسارات تفاعلات الهدم والبناء يجب أن لا يحجب الفروق الكبيرة بين هذه المسارات . إن وجود مادة متفاعلة بشكلها اليساري في إحدى المسارات ووجود مادة ناتجة بشكلها اليميني لنفس هذه المادة في مسار آخر (ولكنها توجد طبعاً على هيئة معقدات مختلفة) يعطي الدليل الواضح على الخاصية الكيميائية الفراغية (stereospecificity) للإنزيمات (الجزء ٦-٤) .

وفي التفاعل الثالث من تفاعلات لولب البناء (شكل ١٠-٧) تتم إزالة الماء ويتكون مركب غير مشبع في المواقع الفا وبيتا . وهو شبيه بتفاعل الهيدراتيز في مسار عمليات الهدم ، إلا أنه يعمل بطريقة عكسية له . وفي التفاعل الرابع والأخير تتم الدورة الأولى من دورات اللولب مع تكوين مركب أسيل الدهن - ACP ($fatty\ acy - ACP$) الذي يحتوي على ذرتي كربون أكثر من الحامض الدهني الأصلي الذي شارك في التفاعل الأول . وتتم عملية الاختزال بإضافة بروتونين والكترونين يمنحها $NADPH$.



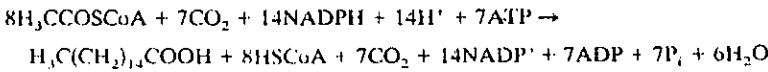
- FVA -

وهكذا، وابتداء من الاسيتيل - ACP (Acetyl - ACP) تضيف كل دورة من دورات اللولب وحدة ذرّي كربون بحيث ينتج بعد سبع دورات تكوين البالميتيل - (palmityl - ACP) ACP .



والذي يستطيع التحول الى البالميتيل مرافق انزيم أ بفعل الانزيم الناقل للأسيل (transacylase) (شكل ١٠-٧) ومن ثم يدخل في تكوين الدهون. أما البديل الآخر فهو أن يتكون حامض البالميتيك الحر من البالميتيل مرافق انزيم أ بواسطة التحليل المائي لرابطة استر الكبريت.

ويمكن الآن تلخيص التفاعل الاجمالي لبناء حامض البالميتيك من الاسيتيل مرافق انزيم أ بالمعادلة التالية



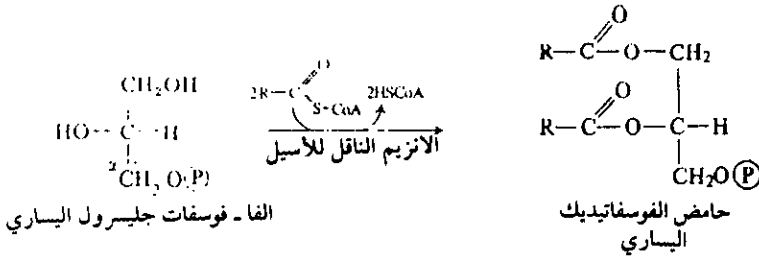
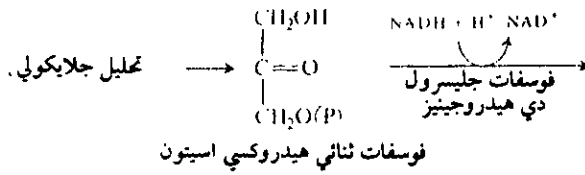
ويشير التعديل (stoichiometry) الموضح في المعادلة بأن مولاً واحداً من البالميتيك يشتق من ١٤ مولاً من NADP المختزل و ٧ مولات من ATP. وهكذا ، تحتاج هذه العملية إلى كمية كبيرة من الطاقة ذلك أن ١٤ NADPH تعادل ٣×١٤ روابط فوسفات ذات طاقة عالية. وعلاوة على ذلك فإن ٨ جزيئات من الاسيتيل مرافق انزيم أ والتي يمكن أن تنتج ٩٦ ATP عند أكسدها تستخدم أيضاً في هذه العملية وتصبح غير متوفرة لأغراض عمليات الهدم العاجلة.

١٠ - ٥ البناء الحيوي لثلاثي الجليسيريدات

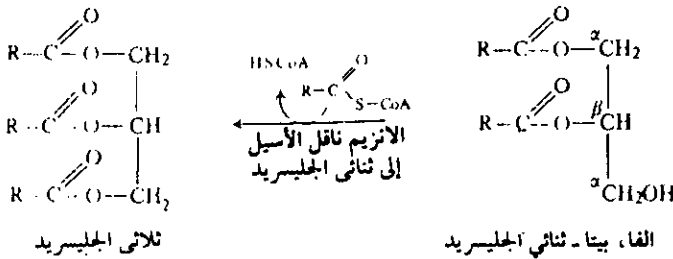
(The biosynthesis of triglycerides)

لا تتراكم الأحماض الدهنية الحرة في الخلية عادة إلى حد كبير، ولكنها تدخل على نطاق واسع في بناء الجليسيريدات والليبيدات المفسفرة. ولا يحفز انزيم الليبيز

(lipase) البناء النهائي لثلاثي الجليسيريدات من الجليسرول والأحماض الدهنية مالم يكن أحد هذين الأخيرين متوفراً بكميات زائدة، ذلك لأن الاتزان يفضل عملية التحليل المائي (hydrolysis) أكثر من عملية الأسترة (esterification). وتستطيع الخلية أن تتجاوز هذا التوازن غير المفضل لبناء الأحماض الدهنية بواسطة وسيلتين، الوسيلة الأولى هي استخدام مشتقات مرافق انزيم أ للأحماض الدهنية بدل الأحماض الدهنية الحرة، والوسيلة الثانية استخدام فوسفات الجليسرول وهو على شكل استر بدلاً من الجليسرول.



فوسفاتيز
فوسفات غير عضوي



شكل ١٠ - ٨

البناء الحيوي لحامض الفوسفاتيديك وثنائي الجليسيريد

الخطوة الأولى هي بناء ألفا - فوسفات جليسرول اليساري (L- α - glycerol phosphate) وتحدث عادة بإختزال فوسفات ثنائي هيدروكسي أسيتون (dihydroxyacetone phosphate) الذي يعتبر مركباً وسطياً في عملية تحطيم الجلوكوز بواسطة التحليل الجلايكولي (الفصل الحادي عشر).

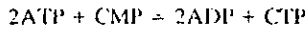
ويتم الإختزال بانتقال الكترونين من NADH إلى فوسفات ثنائي هيدروكسي أسيتون (الشكل ٨-١٠). ثم يتفاعل فوسفات ألفا - جليسرول اليساري وعلى التوالي مع جزيئين من الأسيل مرافق انزيم أ مشتقين من حامضين دهنيين معينين. ويكون الناتج حامض الفوسفاتيديك. ويتم بناء ثلاثي الجليسيريدات بواسطة تفاعلين، في التفاعل الأول تتحلل مجموعة الفوسفات في حامض الفوسفاتيديك مائياً منتجة ألفا، بيتا - ثنائي الجليسيريد (α - β - diglyceride) وفوسفات غير عضوي. (تسمى الانزيمات التي تحفز التحليل المائي للفوسفات العضوي بهذه الطريقة بإنزيمات الفوسفاتين). وأخيراً يكوّن ثنائي الجليسيريد إستراً بواسطة انتقال مجموعة الأسيل من أسيل الدهن مرافق انزيم أ (الشكل ٨-١٠).

١٠ - ٦ البناء الحيوي لليسيثين

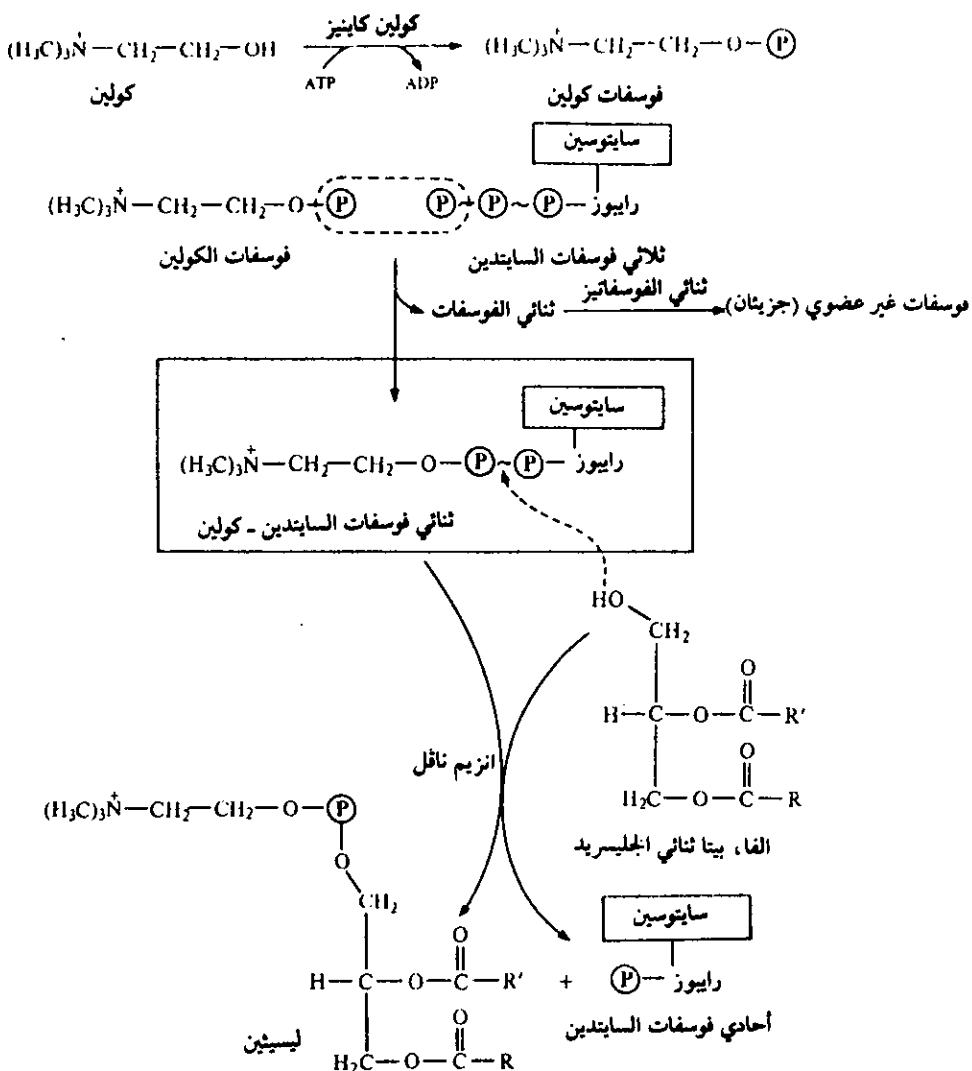
(The biosynthesis of lecithin)

يتم بناء الليبيدات المفسفرة والجليسيريدات في الجزء الميكروسومي من الخلية بشكل رئيسي ومن المحتمل أن يكون ذلك في الأجزاء الناعمة من الشبكة الاندوبلازمية (الجزء ١٠-١). ويمكن توضيح بناء الليبيدات المفسفرة بالرجوع إلى بناء الليسيثين. يتألف جزيء الليسيثين من جزئين بشكل رئيسي: فوسفات الكولين (choline phosphate) المرتبط بألفا، بيتا - ثنائي الجليسيريد (α , β - diglyceride). ومع ذلك فإن عملية البناء لا تنتج ببساطة من تفاعل هذين المركبين بل أنها تحدث

بإستخدام الطاقة بواسطة مسار أفضل . فهناك تنشيط تمهيدي ينتج عن تحويل فوسفات الكولين إلى مشتق أنشط هو نيوكليوتيد - فوسفات الكولين . والنيوكليوسيد المستخدم في هذه الحالة هو السايدين (cytidine) ، إذ يتفاعل ثلاثي فوسفات السايدين (CTP) مع فوسفات الكولين ليكون السايدين ثنائي فوسفات الكولين (CDP - choline) [وكما سنلاحظ في الفصول القادمة حيث سنصادف باستمرار مركبات من هذا النوع في تفاعلات البناء . فعلى سبيل المثال ، يعتبر أسيل الدهن - أحادي فوسفات الأدينين (fatty acyl - AMP) مركباً وسيطاً في بناء أسيل الدهن - مرافق انزيم أ]. أما الناتج الثاني لهذا التفاعل وهو ثنائي الفوسفات غير العضوي (inorganic pyrophosphate) الذي يتحلل مائياً بسرعة إلى الفوسفات غير العضوي بفعل الإنزيم ثنائي الفوسفاتيز (pyrophosphatase) . ولما كان هذا التفاعل الأخير مطلقاً للطاقة إلى حد كبير فإن التحليل المائي لثنائي الفوسفات يكون بشكل كامل تقريباً بحيث يضمن حدوث تفاعل غير عكسي تقريباً بين فوسفات الكولين وثلاثي فوسفات السايدين (شكل ٩-١٠) . ويتكون الليسيتين أخيراً من انتقال جزء فوسفات الكولين في ثنائي فوسفات السايدين - كولين إلى الفأ ، بيتا - ثنائي الجليسيريد . أما أحادي فوسفات السايدين (CMP) وهو المادة الناتجة لهذا التفاعل فإنها تتحول ثانية الى ثلاثي فوسفات السايدين (CTP) وذلك بانتقال مجموعات الفوسفات من ATP :



وكما سنلاحظ في الفصل الثاني عشر فإن تكوين السكاكر ثنائية وعديدة التسكر من السكاكر أحادية التسكر يتم بواسطة تفاعلات شبيهة جداً لتلك التي يتم بواسطتها صنع الليسيتين من ثلاثي فوسفات السايدين (CTP) والكولين .



شكل ١٠-٩

البناء الحيوي لليسيٲين . يتحول الكولين إلى شكل نشط هو ثنائي فوسفات السايٲدين - كولين (CDP-choline) وهذا الشكل ينتقل بسهولة الى الفأ، بيتا - ثنائي الجليسيريد .

١٠-٧ ليبيدات بلازما الدم والأجسام الكيتونية

(Blood plasma lipids and the ketone bodies)

يحتوي بلازما الشدييات على العديد من الليبيدات التي تحمل من الكبد والنسيج الدهني لتزود بالوقود الأنسجة الأخرى كالقلب والعضلات الهيكلية والدماغ. وللأحماض الدهنية أهمية خاصة بين هذه الليبيدات إذ تستخدم مصدراً للوقود في العضلات الهيكلية. تنطلق الأحماض إلى الدم بفعل إنزيم الليباز المرتبط مع أغشية (membrane-bound lipase) في خلايا الكبد وخلايا الدهنية (العملية ٦، شكل ١٠-١)، ثم ترتبط ارتباطاً مهلهلاً مع ألبومين البلازما (plasma albumin) حيث تنفصل منه ثانية قبل دخولها إلى الخلايا بواسطة الانتشار (العملية ١، شكل ١٠-١).

أما ثلاثي الجليسريدات فتنتقل على الأغلب في الدم على هيئة قطرات صغيرة (قطرها حوالي ٢٠-٧٠ نانومتر) تعرف بالليبيدات البروتينية ذات الكثافة القليلة جداً (very low density lipoproteins; VLDL) حيث يحاط الليبيد فيها ببروتين عاشق للماء يسمح للدهن غير الذائب نسبياً لأن يوجد عالقاً في البلازما بشكل حر. وتوضح العملية ٧ في الشكل (١٠-١) تحرر الليبيدات البروتينية ذات الكثافة القليلة جداً من خلية الكبد في حين توضح العملية الثامنة الامتصاص اللاحق لثلاثي الجليسريد بواسطة العضلة. ويمكن - إلى حد كبير - تمييز الليبيدات البروتينية ذات الكثافة القليلة جداً من الكايلوميكرونات (chylomicrons) ذات الحجم الأكبر كثيراً (قطرها حوالي ٢٠٠-٥٠٠ نانومتر) وهذه تعتبر الوسيلة الرئيسية التي ينتقل بواسطتها الدهن الممتص من القناة الهضمية إلى الكبد والنسيج الدهني (الجزء ١٧-١٠).

وهناك وسيلة ثالثة هامة لنقل الوقود المشتق من الليبيدات يقوم بها حامضان يحتوي كل منهما على أربع ذرات كربونية هما حامض الأسيتو أسيتيك (acetoacetic)

acid) وبيتا-هيدروكسي بيوتريت اليميني (D- β -hydroxybutyrate) ، وتنتج هذه الأحماض في الكبد وبخاصة في الحيوانات الصائمة (fasting animals) . وهذه الأحماض ذائبة إلى حد كبير، كما أنها تنتشر بسهولة إلى الخلايا لتعمل على تزويدها بمصدر من الأسيتيل مرافق انزيم أ . وتعتمد أنسجة الدماغ والقلب بشكل خاص على هذه الأحماض في الأوقات التي ينخفض فيها مستوى جلوكوز الدم إذ تستطيع تزويد ما يعادل ٧٠٪ من متطلبات الطاقة في هذه الأعضاء، وتسمى هذه الأحماض عادة بالأجسام الكيتونية (ketone bodies) وهو إسم غير ملائم لأن بيتا هيدروكسي بيوتريت ليس كيتونياً بكل معنى الكلمة .

وينتج الكبد الأجسام الكيتونية من الأسيتيل مرافق انزيم أ الذي يشتق في معظم من أكسدة الأحماض الدهنية في الموقع بيتا في الحيوانات الصائمة . وبالإضافة إلى ذلك ، فإن عملية هدم بعض الأحماض الأمينية (اليوسين على سبيل المثال) تتم بإزالة مجموعة الأمين ثم هدم الهيكل الكربوني المتبقي لإنتاج الأسيتيل مرافق انزيم أ . وتسمى هذه الأحماض الأمينية بالأحماض الأمينية القابلة للتحويل إلى أحماض كيتونية (ketogenic) وذلك لإظهار الفروق بين هذه الأحماض الأمينية وتلك التي ينتج عن عملية هدمها مركبات قادرة - بالتالي - على التحول إلى الجلوكوز . وتسمى هذه الأخيرة بالأحماض الأمينية القابلة للتحويل إلى جلوكوز (glucogenic) (الأجزاء ١٢-٥ و ١٥-٤) . ولا يعدّ الأسيتيل مرافق انزيم أ وكذلك الأجسام الكيتونية قابلة للتحويل إلى جلوكوز، وذلك لافتقار الحيوانات إلى الانزيمات القادرة على تحويلها ، إلى جلوكوز (الجزء ١٢-٦) .

ويتحول الأسيتيل مرافق انزيم أ بسهولة إلى الأسيتواسيتيل مرافق انزيم أ بواسطة انزيم يحفز تفاعلاً لإضافة الألدول (aldol - type) وتحرير مرافق انزيم أ الحر .

CC(=O)SCoA + CC(=O)SCoA >> CC(=O)CC(=O)SCoA + H+
 جزئان من الاسيتيل مرافق انزيم ا

CC(=O)CC(=O)SCoA >> CC(=O)CC(=O)CC(=O)SCoA + H+
 اسيتواسيتيل مرافق انزيم ا

CC(=O)CC(=O)CC(=O)SCoA >> CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)SCoA + H+
 الانزيم الباني لبنتا هيدروكسي ميثيل جلوتاريل مرافق انزيم ا

CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)SCoA >> CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)SCoA + H+
 مرافق انزيم ا

CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)SCoA >> CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)SCoA + H+
 اسيتيل مرافق انزيم ا

CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)SCoA >> CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)SCoA + H+
 الكبد

CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)SCoA >> CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)SCoA + H+
 دي هيدروجينيز

CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)SCoA >> CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)SCoA + H+
 بيتا - هيدروكسي بيوتيريت اليمي

CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)SCoA >> CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)SCoA + H+
 اسيتواسيتيت

CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)SCoA >> CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)CC(=O)SCoA + H+
 بيتا - هيدروكسي - بيتا ميثيل جلوتاريل مرافق انزيم ا

الاجسام الكيتونية

ينقلها الدم من الكبد إلى أعضاء أخرى وخاصة القلب والدماغ



- ۲۸۶ -

ذرات كربونية متصلة بمرافق انزيم أ وهو بيتا - هيدروكسي - بيتا - ميثيل جلوتاريل مرافق انزيم أ (β - hydroxy - β :methylglutaryl coenzyme A; HMG coenzyme A) وينطلق مرافق انزيم أ بشكل حر. ثم يقوم انزيم لاييز (lyase) متخصص بتحطيم بيتا هيدروكسي - بيتا - ميثيل جلوتاريل مرافق انزيم أ إلى حامض الأسيتو أسيتيك والاسيتيل مرافق انزيم أ. ويتحول حوالي ثلاثة ارباع حامض الأسيتو أسيتيك إلى بيتا - هيدروكسي بيوتريت اليميني بواسطة انزيم دي هيدروجينيز يعتمد على NAD في عمله ويوجد في الغشاء الداخلي للميتوكوندريونات (شكل ١٠-١٠). وهكذا، فإنه يمكن تمييز المادة الناتجة بوضوح من الهيدروكسي بيوتريت اليساري والمشارك في لولب الهدم (شكل ١٠ - ٣).

وينتشر الجسمان الكيتونيان بسهولة خارج الخلايا الكبدية ليصلا إلى أنسجة أخرى، حيث يدخلان الميتوكوندريونات هناك ويتحولان إلى الاسيتيل مرافق انزيم أ بواسطة التفاعلات الموضحة في الشكل (١٠-١٠) والتي يتبعها عمليات هدم بواسطة حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل.

الفصل الحادي عشر

عملية التحليل الجلايكولي ومصير البيروفيت Glycolysis and the Fate of Pyruvate

تحتل الكربوهيدرات موقعاً مركزياً في الكيمياء الحيوية للخلية، فبالإضافة الى الوظائف التي تؤديها كوحدات تركيبية وكمواد مخزنة للأغذية فإن تحطمها في واحد أو أكثر من المسارات العديدة المحتملة يؤدي الى انتاج الأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) والنيكوتين أميد أدينين ثنائي النيوكليوتيد المختزل (NADH) أو النيكوتين أميد أدينين ثنائي النيوكليوتيد المفسفر المختزل. وتعمل جميع هذه المركبات، وإن اختلفت الطرق، كمصدر للطاقة التي تستخدمها الخلية للقيام بالعمليات المستهلكة للطاقة. وعلاوة على ذلك، يمكن لذرات الكربون المشتقة من جزيئات الكربوهيدرات أن تدخل في تركيب العديد من المركبات الحيوية، فمثلاً، يمكن بناء الهياكل الكربونية لبعض الأحماض الأمينية من مواد متكونة من الكربوهيدرات.

١١ - ١ عملية التحليل الجلايكولي (Glycolysis)

في معظم أنواع الخلايا، يسير المسار الرئيس لعملية هدم الكربوهيدرات عبر سلسلة من التفاعلات ينتج عنها تكوين حامض البيروفيك. ومن ناحية تاريخية، فلقد تم توضيح هذا المسار بإستخدام تحضيرات الخميرة ومستخلصات العضل التي تم حضنها تحت ظروف لاهوائية. ولقد أصبح من المعروف الآن أن هذه التفاعلات نفسها تتم تحت ظروف هوائية بإستثناء الخطوة الأخيرة من خطوات تفاعل هذا

المسار. ولهذا السبب التاريخي، فإنه يمكن اعتبار عملية التحليل الجلايكولي (تُحطم السكر) بأنها سلسلة متعاقبة من التفاعلات تؤدي إلى إنتاج اللاكتات (lactate) من الكربوهيدرات مروراً بمركب البيروفيت (pyruvate)، إلا أنه ولأسباب عملية يبدو أكثر ملائمة أن نتناول مصير البيروفيت بالدراسة على حدة.

يوضح مسار تفاعلات عملية التحليل الجلايكولي مظهراً فاتناً ومبسّطاً من مظاهر الكيمياء الحيوية، ذلك أن بعض العمليات الحيوية تُظهر فروقاً سطحية في الكائنات الحية المختلفة وأنسجتها، إلا أنها تسير في خطوات متشابهة في مجملها. وفي الواقع فإن تفاعلات عملية التحليل الجلايكولي هي نفسها سواء أكانت في عملية التخمر اللاهوائي أم كانت جزءاً من آلية التنفس الهوائي. إن مصير البيروفيت فقط هو الذي يميز هذين النشاطين المنفصلين، ومن الضروري أن نشير في هذا المجال إلى أنه تحت ظروف هوائية يدخل البيروفيت إلى الميتوكوندريونات ويتحول إلى الأسيتيل مرافق انزيم أ (الفصل التاسع)، وهذا بدوره يتأكسد بشكل كامل إلى ثاني أكسيد الكربون والماء. وفي هذه الأثناء (وليس أثناء عملية التحليل الجلايكولي) يتحرر الجزء الرئيس من الطاقة التي كانت مخزنة أصلاً في الكربوهيدرات ويحفظ جزء منها على شكل ATP بواسطة آلية نظام نقل الإلكترونات (الفصل الثامن)

١١-٢ اكتشاف عملية التحليل الجلايكولي

(Discovery of glycolysis)

كان مسار تفاعلات عملية التحليل الجلايكولي أول المسارات التي تمّ إيضاحها، ولا تعود أهميته البيولوجية إلى تفاعلاته فحسب، بل إلى أنه أدّى إلى توطيد أفكار وميثودولوجيا (طرق منهجية) ذات أهمية حاسمة في تطور الكيمياء الحيوية.

لقد اكتشف العالم أ. بوخنر (E. Buchner) في عام ١٨٩٧ بطريق الصدفة أن مستخلصات الخميرة الخالية من الخلايا لها القدرة على تخمير السكاكر، وهكذا أوضح للمرة الأولى بأنه ليس من الضرورة لعمل الإنزيمات وجودها داخل خلايا سليمة (intact cells) وبعد ذلك (١٩٠٥) أوضح كل من أ. هاردن (A. Harden) و.و. يونغ (W. Young) بأن تخمير الجلوكوز بواسطة مستخلص الخميرة يأخذ بالتباطؤ ما لم يضاف الفوسفات غير العضوي (Pi) إلى المستخلص ولقد أدت هذه الملاحظة البسيطة إلى توطيد مبدأ أساسي وهو أنه يتم في آلية بعض التفاعلات الأيضية اندماج الفوسفات غير العضوي إلى مركبات عضوية. وفي هذه الأثناء، أستطاع كل من (هاردن) و(يونغ) أن يتعرف على الفركتوز-١،٦-ثنائي الفوسفات (fructose - 1,6 - diphosphate) كمركب وسطي في عملية التحليل الجلايكولي. وكذلك اكتشف أيضاً إحتواء مستخلص الخميرة على محتويات متغيرة حرارياً (heat - labile) (وهي خليط من الإنزيمات كانت تعرف أصلاً بالزايميز - zymase-) ومحتويات ثابتة حرارياً (heat - stable). ومن المعروف الآن أن هذه الأخيرة تحتوي على ATP و ADP وأيونات غير عضوية مختلفة. ولقد أدى اكتشاف مرافقات الإنزيمات الثابتة حرارياً إلى اكتشاف الفيتامينات (vitamins) من قبل ف. جولاند هوبكنز (F. Gowland Hopkins).

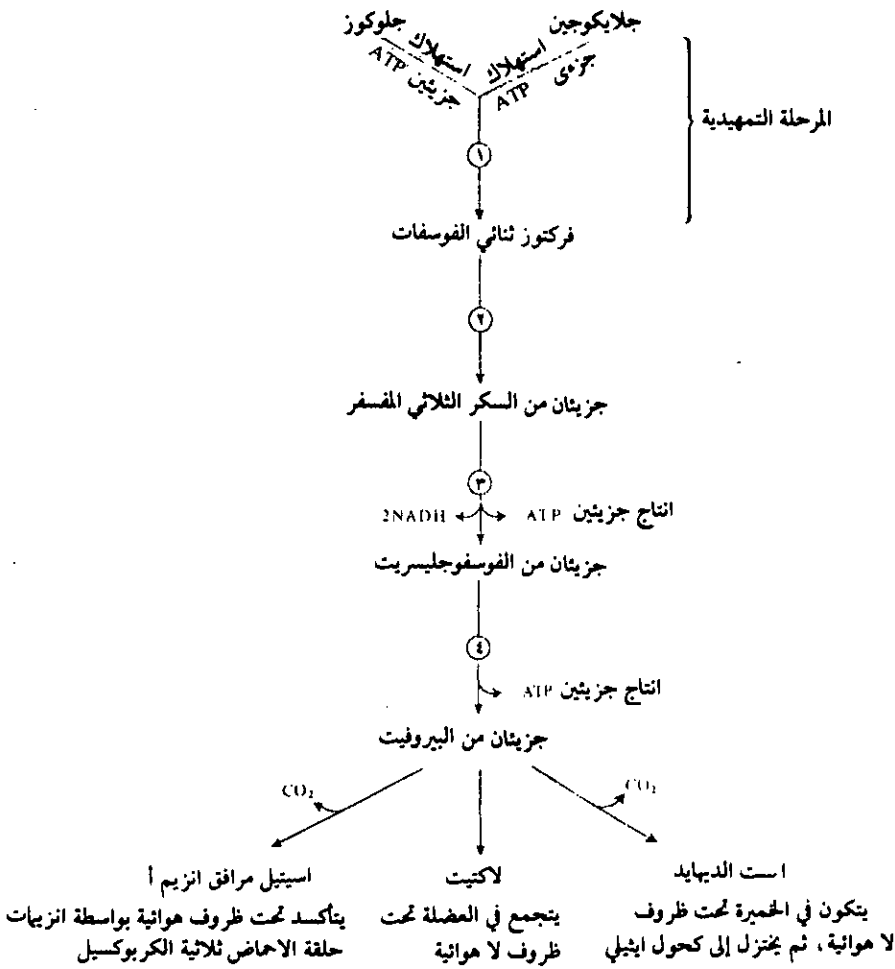
ولقد تم اقتراح الخطوات الأساسية في مسار عملية التحليل الجلايكولي خلال الفترة ١٩٣٠ - ١٩٤٠ بواسطة امبدن (Embden) وتم تأكيدها بواسطة تجارب مستقلة إلا أنها مكتملة لعمل الكثير من الباحثين في هذا الميدان، ومن أشهرهم: و. ميرهوف (W. Meyerhof) و.ج. بارناس (J. Parnas) و.س. كوري (C. Cori) و.ج. كوري (G. Cori) و.و. واربرغ (O. Warburg). ويعرف هذا المسار أحياناً بإسم مسار امبدن - ميرهوف (Embden-Meyerhof pathway).

١١-٣ المراحل الأربعة لعملية التحليل الجلايكولي

(The four stages of glycolysis)

تدخل السكاكر عادة في التفاعلات الكيميائية الحيوية بشكلها المفسفر. ففي المرحلة الأولى من مراحل عملية التحليل الجلايكولي يتحول الكربوهيدرات المنوي تحطيمه إلى فركتوز ثنائي الفوسفات (fructose diphosphate) (شكل ١١-١). ويمكن في الواقع اعتبار هذه المادة بأنها نقطة البداية الحقيقية لمسار عملية التحليل الجلايكولي. وعملية تكوين الفركتوز ثنائي الفوسفات عملية ذات خطوات عديدة تختلف اختلافاً بسيطاً باختلاف مصدر الكربوهيدرات الذي يتكون منه، فقد يتكون من كربوهيدرات مخزنة كالجلايكوجين أو النشاء، أو قد يتكون مباشرة من سكر أحادي التسكر داخل الخلية (كما هي الحال عندما تنمو الخميرة في محلول جلوكوزي أو عندما يدخل الجلوكوز إلى الخلايا العضلية من الدم). وعندما يتحطم الجلايكوجين أو النشاء إلى الفركتوز ثنائي الفوسفات، فإن رابطة واحدة ذات طاقة عالية تستخدم لكل جزيء متكون من الفركتوز ثنائي الفوسفات. أما عندما يستخدم الجلوكوز كمولد للفركتوز ثنائي الفوسفات فإن جزيئين من ATP يستخدمان لكل جزيء ناتج. والسبب في ذلك أن مستوى الطاقة في السكاكر عديدة التسكر هو أعلى من مستواه في الجلوكوز وأن ATP يستخدم في بناء هذه السكاكر (الفصل الثاني عشر).

وفي المرحلة الثانية يتفكك جزيء الفركتوز ثنائي الفوسفات إلى جزيئين من السكاكر الثلاثية المفسفرة (triose phosphate)، وهكذا يختزل حجم الجزيئات المشاركة في الخطوات اللاحقة إلى النصف، ولما كانت الخطوات اللاحقة هذه تبدأ بسكر ثلاثي مفسفر، فمن المحتم اعتبار الفركتوز ثنائي الفوسفات مولداً (precursor) وليس الفركتوز أحادي الفوسفات.



شكل ١١ - ١

المراحل الأربعة لعملية التحليل الجلايكولي ومصير البيروفيت

وفي المرحلة الثالثة، وهي مرحلة عديدة الخطوات أيضاً، يتأكسد الشكل الألديهيدي للسكر الثلاثي المفسفر (الجليسرالديهيد -٣- فوسفات) إلى حامض الفوسفوجليسيريك (phosphoglyceric acid). وتضامن معظم الطاقة المتحررة في عملية بناء ATP من ADP.

وأخيراً، وفي المرحلة الرابعة، والتي تحتوي على سلسلة من التفاعلات أيضاً، يتحول حامض الفوسفو جليسريك إلى حامض البيروفيك مع تحرير مزيد من الطاقة والتي يسان معظمها أيضاً في بناء ATP . وكما يشير الشكل (١١-١) فإن مسارات التخمر في الخميرة والتنفس اللاهوائي في العضلات والتنفس الهوائي الأكثر شيوعاً تشعب جميعها الواحدة عن الأخرى .

١١ - ٤ المرحلة الأولى : تكوين الفركتوز ثنائي الفوسفات

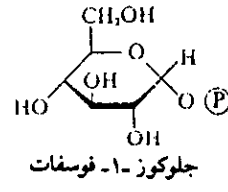
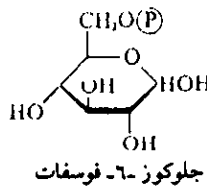
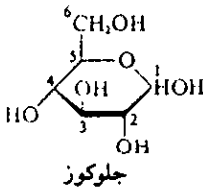
(Stage 1: formation of fructose diphosphate)

توجد جميع انزيمات مسار عملية التحليل الجلايكولي في السيتوسول (cytosol) ، كما أن جميع المركبات الوسطية الأيضية والموجودة بين الكربوهيدرات البدائي وحامض البيروفيك النهائي هي مركبات مفسفرة وكما أوضحنا في الجزء السابق، فإنه يمكن اعتبار تفاعلات المرحلة الأولى بأنها تفاعلات تمهيدية، حيث تتحول الكربوهيدرات المحتملة جميعها إلى الفركتوز-١،٦- ثنائي الفوسفات مروراً بالجلوكوز-٦- فوسفات .

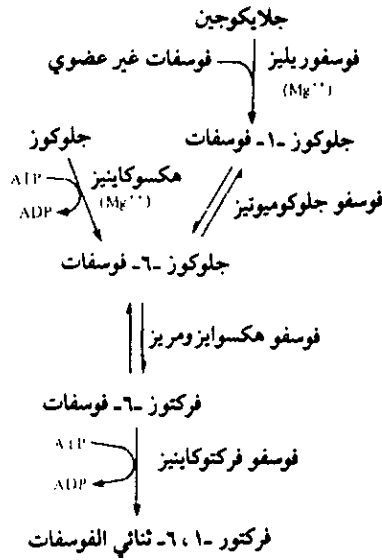
وأقصر هذه المسارات يبدأ بالجلوكوز، وسنبداً بتوضيحه أولاً . ومن ناحيه الكم، فإن هذا المسار أقل أهمية من ذلك الأكثر تعقيداً إلى حد ما والذي تستطيع بواسطته الكربوهيدرات غير الذائبة التحرك من مواقع اختزانها لأغراض أيضية . يتحول الجلوكوز (glucose) أولاً إلى جلوكوز-٦- فوسفات (glucose-6-phosphate) بفعل الإنزيم هكسوكاينيز (hexokinase) . ويحتاج هذا الإنزيم إلى أيونات المغنيسيوم كعامل مرافق (شكل ١١-٢) .

وهناك إنزيمات عديدة تحتوي في نهايتها على اللاحقة كاينيز (kinase -) وقد يبدو من المفيد أن نتذكر بأن هذا التعبير يشير إلى الإنزيم الذي يحفز انتقال مجموعة

الفوسفات من مركب ATP ذي الطاقة العالية (أو بعض مركبات النيوكليوسيد ثلاثي الفوسفات الشبيهة) إلى مركب آخر هو السكر السداسي وفي هذه الحالة هو الجلوكوز. ويسمى الجلوكوز -٦- فوسفات بهذا الاسم لأن مجموعة الهيدروكسيل الموجودة على ذرة الكربون رقم ٦ (أي أبعد ذرة كربون عن مجموعة الألدهايد في الشكل السلسلي المستقيم للجلوكوز) قد أصبحت مفسفرة.

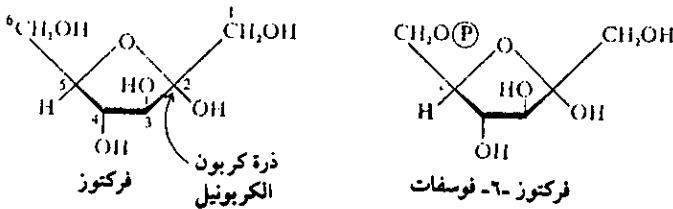


وبشكل نسبي فإن إنزيم الهكسوكاينيز إنزيم غير متخصص في عمله، فهو يستطيع أن يحفز فسفرة سكاكر أخرى عديدة غير الجلوكوز (هناك كاينيز متخصص بالجلوكوز يسمى جلوكوكاينيز - glucokinase - ويوجد في كبد الثدييات، إلا أنه يلعب دوراً رئيسياً في عملية التحليل الجللايكولي). وهناك خاصية هامة وممتعة لإنزيم الهكسوكاينيز وهي امكانية تثبيطة بواسطة المادة الناتجة بفعل تأثيره وهي الجلوكوز -٦- فوسفات. فإذا كان هذا الإنزيم يعمل بسرعة كبيرة بحيث أن الجلوكوز -٦- فوسفات الناتج يزيد عن الكمية التي تستطيع الخلية استعملها فوراً، فإن المادة الناتجة والمتجمعة تبطيء من سرعة تفاعل إنزيم الهكسوكاينيز. وهذا ما يجعل هذا التفاعل قادراً على تنظيم نفسه بنفسه. وغالباً ما يكون أحد إنزيمات المسارات الحيوية، والذي يحدد بسرعة تفاعله المدى الذي تنحرك فيه المواد المختزنة، تحت تأثير نوع معين من التنظيم الأيضي (metabolic regulation). وإنزيم الفوسفوريليز (phosphorylase) المسؤول عن تحرك الكربوهيدرات غير الذائبة هو مثال آخر على ذلك. هذا، وستتناول بمزيد من التفصيل دراسة آليات السيطرة والتنظيم في الفصل الثالث عشر.

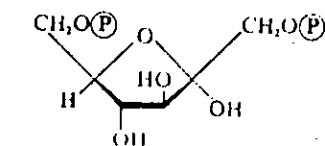


شكل ١١-٢
عملية التحليل الجلايكولي
المرحلة الأولى : بناء الفركتوز-١،٦-ثنائي الفوسفات

أما التفاعل الثاني في هذه السلسلة المتعاقبة من الجلوكوز إلى الفركتوز-١،٦-ثنائي الفوسفات فإنه يشتمل على تحويل الجلوكوز-٦-فوسفات إلى المشابه فركتوز-٦-فوسفات (fructose-6-phosphate) وذلك بتأثير الإنزيم فوسفو هكسوايزوميريز (phosphohexoisomerase) . ويتم التوازن في هذا التفاعل عندما تبلغ نسبة الفركتوز-٦-فوسفات حوالي ٣٣٪ :

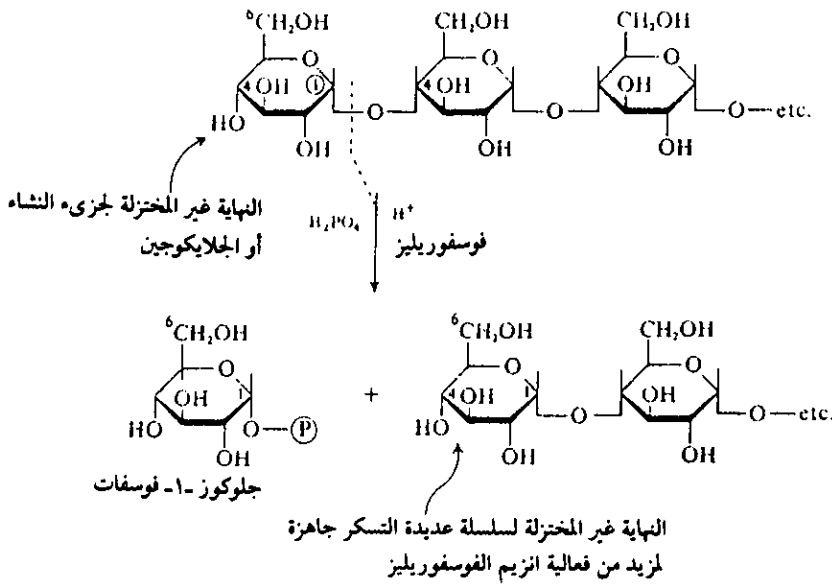


وفي التفاعل النهائي من تفاعلات المرحلة الأولى (شكل ١١-٢)، يتم تفاعل فسفرة آخر بوجود مركب ATP. والآنزيم المسؤول عن هذا التفاعل متخصص بالفركتوز-٦-فوسفات، ولذلك يسمّى بالفوسفور فركتوكاينيز (phosphofructokinase)، أما الناتج فهو الفركتوز-١،٦-ثنائي الفوسفات، وهو جزيء فركتوز مفسفر في كلتا نهايتيه بشكله السلسلي المستقيم.



فركتوز-١،٦-ثنائي الفوسفات

وإذا كان الكربوهيدرات المنوي تحطيمه جلايكوجين أو نشاء مخزن، فإنه يتكون الجلوكوز-٦-فوسفات أيضاً ولكن بعملية تشمل خطوتين. في الخطوة الأولى تتحطم الرابطة التي تربط وحدة الجلوكوز الطرفية والتي تقع في النهاية غير المختزلة لسلسلة عديد السكر، وذلك بفعل الانزيم فوسفوريلاز عديد السكر (polysaccharide phosphorylase). وتشبه عملية التحليل الفوسفوري (phosphorolysis) هذه عملية التحليل المائي (hydrolysis) فيما عدا أنه ينتج عنها إضافة مجموعة فوسفات غير عضوي إلى ذرة الكربون رقم ١ لجزيء الجلوكوز المنتزع، مما يؤدي إلى تكوين الجلوكوز-١-فوسفات. لاحظ أن الفوسفات ليس مشتقاً من ATP (ولهذا فإنّ الفوسفوريلاز ليس كاينيز) وأن ناتج التفاعل هو جلوكوز-١-فوسفات وليس جلوكوز-٦-فوسفات:



وهناك انزيمان هامان من انزيمات فوسفوريلاز عديد السكر، وهما إنزيم فوسفوريلاز النشاء (starch phosphorylase) في النباتات وإنزيم فوسفوريلاز الجلايكوجين (glycogen phosphorylase) في الحيوانات. ولقد تمت دراسة إنزيم فوسفوريلاز الجلايكوجين الموجود في العضلات بمزيد من التفصيل، فهو يوجد على شكلين، أحدهما يعرف بإنزيم فوسفوريلاز أ (phosphorylase a) ويتألف من أربع وحدات وهو فعال جداً، أما الآخر فيعرف بإنزيم فوسفوريلاز ب (phosphorylase b) ويتألف من وحدتين (dimer) وهو ذو فعالية قليلة جداً. وتتم عملية تحويل هذين الشكلين إلى بعضهما تحت سيطرة كيميائية حيوية معقدة. وسندرس العوامل المؤثرة في هذه السيطرة في الفصل الثالث عشر.

وفي الخطوة التالية يتحول الجلوكوز-1- فوسفات إلى الجلوكوز-6- فوسفات بفعل تأثير الإنزيم فوسفو جلوكوميوتاز (phosphoglucumutase). وفي هذا التفاعل يتم التوازن بين هذين المتشابهين عندما تبلغ نسبة الجلوكوز-6- فوسفات حوالي

٩٤٥٪ ويضفي الاسم فوسفوجلوكوميوتيز انطباعاً بأن عمل الانزيم هو نقل مجموعة فوسفات من قسم من جزيء الجلوكوز إلى قسم آخر. ويعمل الجلوكوز-٦،١- ثنائي الفوسفات كعامل مرافق لهذا التفاعل.

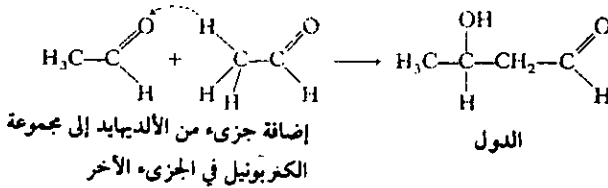
ومن هذه الخطوة، فإن مسار عملية التحليل الجلايكولي هو نفس المسار تماماً، سواء كانت المادة البدائية جلايكوجين أو نشاء أو جلوكوز، إذ يتحول الجلوكوز-٦- فوسفات بفعل الانزيم فوسفو هكسوايزوميرير إلى فركتوز-٦- فوسفات، والذي يتحول بدوره إلى فركتوز-١،٦- ثنائي الفوسفات بفعل الانزيم فوسفو فركتوكاينيز وبنفس الطريقة التي تم شرحها آنفاً (شكل ١١-٢).

وفي المرحلة الأولى من مراحل عملية التحليل الجلايكولي، يتم استهلاك جزيئين من ATP لهدم جزيء واحد من الجلوكوز. ويتم استهلاك جزيء واحد من ATP إذا كان الجلايكوجين هو مصدر الفركتوز-١،٦- ثنائي الفوسفات، ذلك أن مجموعة الفوسفات الثانية مشتقة من الفوسفات غير العضوي أثناء تفاعل إنزيم الفوسفوريليز. إن استهلاك ATP في عملية هدفها الأساسي إنتاج ATP هو أمر ليس بالمستغرب. فكما سنرى في المراحل الثالثة والرابعة هناك بناء لـ ATP كمحصلة أجمالية للعملية. إن ATP المستهلك في المرحلة الأولى أشبه ما يكون بالطاقة المستخدمة في شحن بندقية، فإن الطاقة الناتجة عن إنطلاق الرصاصة أكثر بكثير من الطاقة اللازمة في البداية لسحب الزناد. وهناك وضع مشابه لهذا الوضع تطرقنا إليه مسبقاً (الجزء ١٠-٢) ويتعلق بالتفاعلات البادئة لأكسدة الأحماض الدهنية.

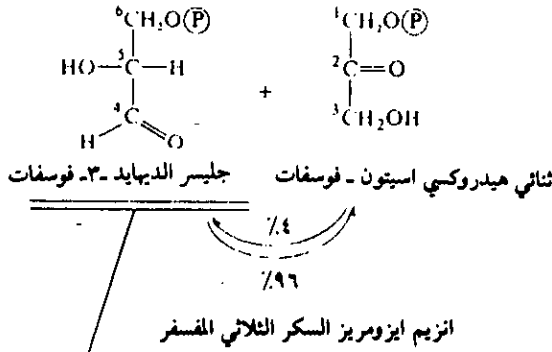
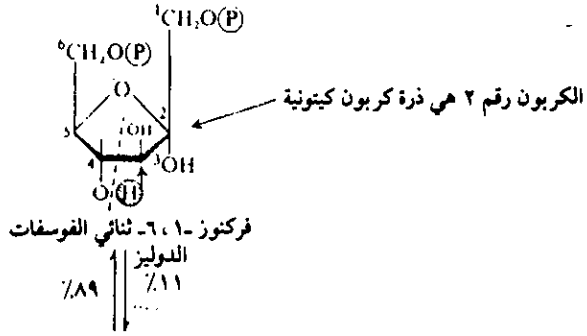
١١ - ٥ المرحلة الثانية : تكوين السكاكر الثلاثية المفسفرة

(Stage 2: formation of triose phosphates)

وفي المرحلة الثانية يتفكك جزيء الفركتوز ثنائي الفوسفات الناتج في المرحلة السابقة لانتاج جزيئين من السكاكر الثلاثية المفسفرة (شكل ١١-٣). والانزيم الأول من انزيمات هذه المرحلة يسمى انزيم الدوليز (aldolase) لأنه يحفز تفاعلاً يعرف في الكيمياء العضوية بالتكثف الألدولي (aldol condensation). ومن أبسط الأمثلة على هذا النوع من التكثف (من الأفضل النظر اليه كتفاعل إضافة) هو ذلك التفاعل الذي يحدث عند معاملة الأسيتالدهيد (acetaldehyde) مع هيدروكسيد الصوديوم، إذ يتحد جزيئان من الأسيتالدهيد ليكونا جزيئاً من الألدول (aldol) في تفاعل تتحول فيه إحدى مجموعتي الكربونيل إلى مجموعة هيدروكسيل وذلك بتفاعلها مع ذرة هيدروجين بنائية من الجزيء الآخر:



ويحفز انزيم الألدوليز تفاعلاً مشابهاً لهذا التفاعل بين جزيء من الجليسرالديهايد - ٣ - فوسفات (الذي يعمل كمستقبل للهيدروجين) وبين جزيء من ثنائي هيدروكسي أسيتون - فوسفات. وبمعنى آخر، فإن إنزيم الألدوليز يسمح بإتحاد جزيئين من سكرين ثلاثيين مفسفرين كل منهما مشابه للآخر، حيث تتغير مجموعة الكربونيل في الجليسرالديهايد - ٣ - فوسفات إلى مجموعة هيدروكسيل. وبالرغم من أن هذا التفاعل تفاعل عكسي، إلا أن الأفضلية فيه تكون لجهة تكوين الفركتوز ثنائي الفوسفات أكثر من تكوين السكرين الثلاثين المفسفرين. ويتحقق التوازن في



للمرحلة الثالثة من مراحل عملية التحليل الجلايكولي

شكل ١١-٣

عملية التحليل الجلايكولي

المرحلة الثانية : تفكك الفركتوز-١،٦-ثنائي الفوسفات

هذا التفاعل عندما تكون نسبة الفركتوز ثنائي الفوسفات ٪٨٩ ونسبة السكرين الثلاثيين المفسفرين ٪١١ فقط . ولهذا التفاعل العكسي أهمية خاصة لأن انزيم الألدوليز يحفز في بعض الظروف بناء سكر سداسي من سكرين ثلاثيين مفسفرين (الفصل الثاني عشر).

وينتج عن تفاعل انزيم الألدوليز تكوين كميات متساوية من جزيئات الجليسرالديهايد-٣- فوسفات وثنائي هيدروكسي أسيتون - فوسفات ، ويسمح

التفاعل النهائي من تفاعلات المرحلة الثانية بالتحويل العكسي بين هذين المركبين. وهذا الأمر ضروري لأنّ الجليسرالديهايد -٣- فوسفات فقط يدخل في تفاعلات المرحلة الثالثة. ويمكن لهذين السكرين الثلاثين أن يتحول أحدهما إلى الآخر بفعل تأثير إنزيم أيزومريز السكر الثلاثي المفسفر (triose phosphate isomerase)، ويتحقق التوازن بين هذين السكرين عندما تكون نسبة ثنائي هيدروكسي أسيتون - فوسفات حوالي ٩٦٪. ولهذا الإنزيم رقم انقلاب عالٍ جداً، فبالرغم من أن أفضلية التوازن في التفاعل هي لجهة تكوين ثنائي هيدروكسي أسيتون - فوسفات إلا أن تركيز الجليسرالديهايد فوسفات كافٍ لتمكين المرحلة الثالثة من مراحل عملية التحليل الجلايكولي للإستمرار دونها أي عائق.

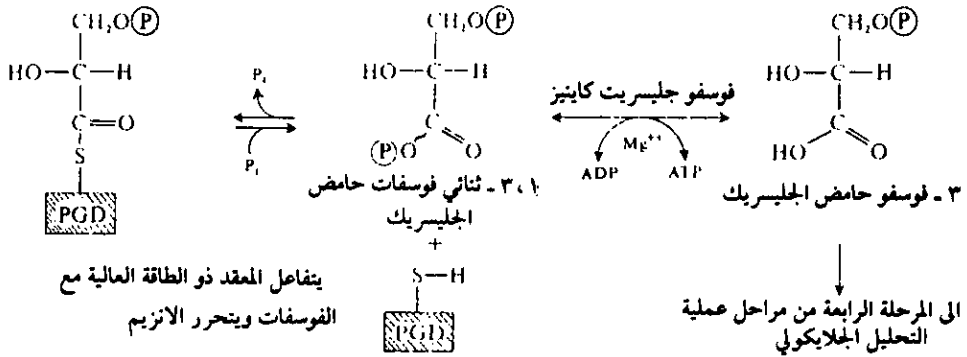
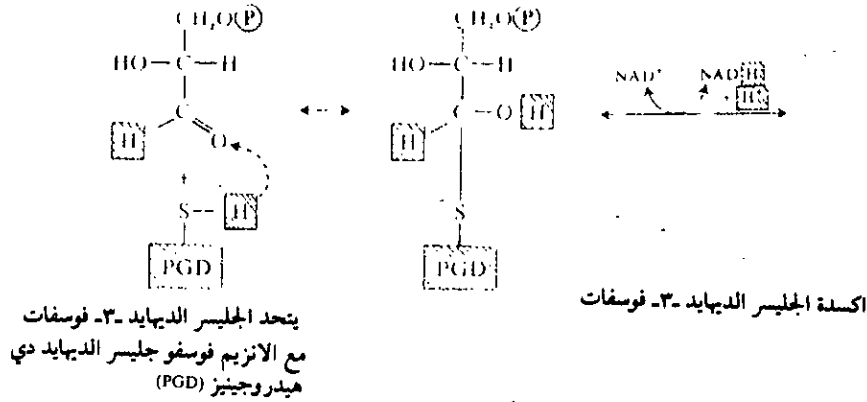
١١ - ٦ المرحلة الثالثة : أكسدة الجليسرالديهايد -٣- فوسفات

(Stage 3: oxidation of glyceraldehyde -3- phosphate)

تشمل الخطوة الثالثة أكسدة الجليسرالديهايد -٣- فوسفات، وهي الخطوة الوحيدة المتضمنة للأكسدة في مسار عملية التحليل الجلايكولي. وفي هذه الخطوة، فإنّ الطاقة المتحررة من تكوين الحامض الكربوكسيلي تستخدم في بناء رابطة ذات طاقة عالية، بدلاً من تبديدها على شكل حرارة. وتخضع مجموعة الألديهايد في الجليسرالديهايد - ٣ - فوسفات إلى تفاعل إضافة مع مجموعة السلفهيدريل للإنزيم فوسفو جليسرالديهايد دي هيدروجينيز (phosphoglyceraldehyde dehydrogenase)، وهكذا يرتبط الألديهايد إلى سطح الإنزيم مكوناً معقداً. وتتم الأكسدة بعد ذلك بإزالة بروتونين والكرونيين من هذا المعقد. يتحد الالكترونان وأيون هيدروجين مع NAD^+ ليختزل إلى $NADH$.

ولما كان الإنزيم فوسفوجلiserالديهيد دي هيدروجينيز يربط اكسدة الجلiserالديهيد
- ٣ - فوسفات مع إختزال NAD^+ ، فإنه من الأفضل أن يسمّى إنزيم
الأكسدة والاختزال للجلiserالديهيد -٣- فوسفات: نيكوتين اميد ادينين ثنائي
النوكليوتيد (D-glyceraldehyde-3- phosphate: NAD^+ oxidoreductase)
إلا أن الاسم القديم ما زال مستعملاً على نطاق واسع . يتفاعل
بعد ذلك المعقد ذو الطاقة العالية والمكوّن من الانزيم والجلiserالديهيد -٣- فوسفات
المؤكسد مع الفوسفات غير العضوي وليس مع الماء بحيث ينقسم المعقد إلى الانزيم
الحر والى حامض كربوكسيلي مفسفر ذي طاقة عالية هو ١، ٣- ثنائي فوسفات حامض
الجلiserيك (1,3 - diphosphoglyceric acid) (شكل ١١-٤) .

إن ١، ٣- ثنائي فوسفات حامض الجلiserيك نشيط للغاية، إذ ينتج عن
تحليله المائي خارج جسم الكائن الحي (*in vitro*) تكوين ٣- فوسفو حامض
الجلiserيك وحامض الفوسفوريك وكثير من الطاقة على شكل حرارة. لذا، فهو
مركب ذو طاقة عالية. وفي الخلية الحية، هناك تفاعل مشابه يحفز الإنزيم فوسفو
جلiserيت كاينيز (phosphoglycerate kinase) ، إذ تقوم الطاقة المتحررة بتشكيل
ATP من ADP والفوسفات. وهذا الإنزيم كغيره من انزيمات الكاينيز المعروفة
يتطلب وجود أيونات المغنسيوم. وفي هذا التفاعل يعمل إنزيم الكاينيز بطريقة
عكسية ذلك أن ATP يتكون في هذا التفاعل بدلاً من أن يتحطم، وهو يزودنا
أيضاً بمثال آخر للفسفرة على مستوى المادة المتفاعلة (أنظر الأجزاء ٨-١ و ٩-٧).
وهكذا فإنه ينتج عن وحدة السكر السداسي، والتي يتكون منها جزيئان من السكر
الثلاثي المفسفر، مع نهاية هذه المرحلة كسب جزيئين من ATP .



شكل ١١ - ٤

عملية التحليل الجلايكولي

المرحلة الثالثة : اكسدة الجليسر الدهياد -٣- فوسفات والخطوات العديدة
 المؤدية إلى تكوين ٣- فوسفو حامض الجليسيريك. جميع هذه الخطوات عكسية.
 لاحظ تكوين جزيئين من ATP من أصل كل جزيء سكر سداسي.

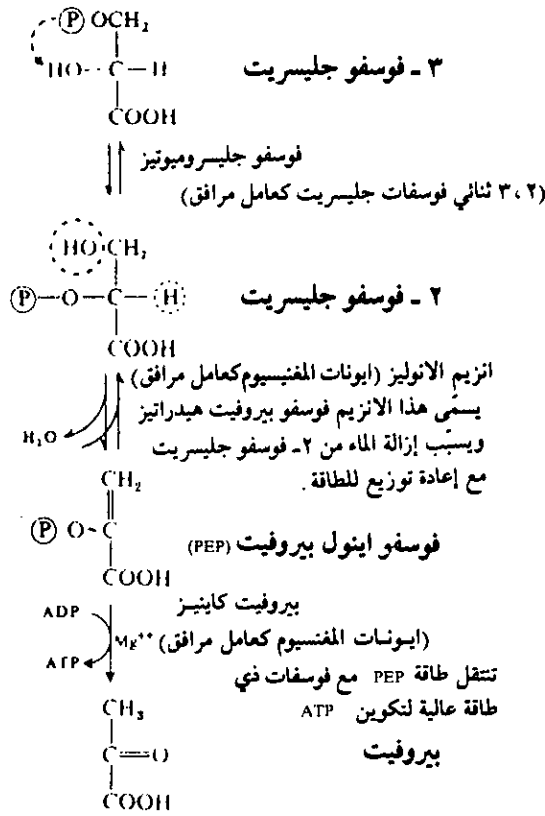
١١ - ٧ المرحلة الرابعة : بناء البيروفيت

(Stage 4: synthesis of pyruvate)

وفي المرحلة الرابعة من مراحل عملية التحليل الجلايكولي يتحول ٣- فوسفو
 حامض الجليسيريك إلى حامض البيروفيك. وفي التفاعل الأول من التفاعلات
 لثلاثة لهذه المرحلة تنتقل الفوسفات المرتبطة بـ ٣- فوسفو جليسيريت إلى ذرة

الكربون الوسطية، بحيث تصبح مجموعة الهيدروكسيل على ذرة الكربون الطرفية حرة وجاهزة للتفاعلات اللاحقة (شكل ١١-٥). إن هذه العملية لإنتقال الفوسفات من مكان إلى آخر في الجزيء نفسه يحفزها إنزيم يسمى فوسفو جليسر ميوتيز (phosphoglycermutase). ويجب أن نلاحظ بأن هذا التفاعل شبيه جداً بذلك التفاعل الذي يحفزه الإنزيم فوسفو جلوكوميوتيز في المرحلة الأولى. وبالطريقة السابقة نفسها. ولما كان الإنزيم فوسفو جلوكوميوتيز يحتاج إلى جلوكوز-١، ٦- ثنائي الفوسفات كعامل مرافق، فإن الإنزيم فوسفو جليسر ميوتيز يحتاج إلى ٢، ٣- ثنائي الفوسفات جليسيريت كعامل مرافق أيضاً.

ويتعرض المركب ٢- فوسفو حامض الجليسيريك إلى عملية إزالة الماء في المواقع ٣ و ٢ منتجاً مركباً غير مشبع يسمى فوسفو اينول بيروفيت (phosphoenolpyruvate; PEP). ولهذا المركب أهمية فهو كالـ ATP يحتوي على رابطة فوسفاتية ذات طاقة عالية (شكل ٧-٥، أ). وفي هذا المجال يجب مقارنة الفوسفو اينول بيروفيت مع العديد من استرات الكحول المفسفرة والمركبات الهيدروكسيلية الشبيهة لإظهار الفروق بينها، فعلى سبيل المثال، ينطلق من كل من الجلوكوز-١- فوسفات و-٢- فوسفو جليسيريت مقدار قليل من الطاقة عندما تتحلل مجموعة الفوسفات مائياً (الجزء ٧-٩). ولعل سبب الخلاف هذا يعود إلى حقيقة كون الشكل الإينولي (enol form) لحامض البيروفيك شكل عديم الثبات جداً. إن عملية إزالة الماء من ٢ - فوسفو جليسيريت تحول الرابطة الفوسفاتية من رابطة ذات طاقة قليلة إلى رابطة ذات طاقة عالية، ذلك أن الطاقة الناتجة من عملية إزالة الماء تتحول بطريقة ما إلى الرابطة الفوسفاتية. إن التغير في الشكل الجزيئي الناتج من عملية إزالة الماء يعمل كجهاز لاقط لهذه الطاقة. وتفاعل إزالة الماء هذا يحفزه إنزيم تمت دراسته على نطاق واسع يعرف بإنزيم الإنوليز (enolase) رغم أن الاسم الأصح هو فوسفو بيروفيت-هيدراتيز (phosphopyruvate hydratase). ويحتاج هذا الإنزيم إلى أيونات المغنيسيوم، في حين



شكل ١١ - ٥

عملية التحليل الجلايكولي

المرحلة الرابعة : بناء البيروفيت (لاحظ أنه في المرحلة الرابعة يتكون جزيئان من ATP من أصل كل جزيء سكر سداسي)

أن أيونات الفلوريد تثبط عمله، إذ يشكل الفلوريد معقداً ثابتاً مع أيونات المغنسيوم والفوسفات مما يقلل وبشكل فعال من وجود أيونات المغنسيوم الضرورية للمركز النشط للإنزيم.

وشمل التفاعل التالي إزالة مجموعة الفوسفات من جزيء الفوسفو اينول بيروفيت (شكل ١١-٥) إذ يحفز الإنزيم بيروفيت كاينيز (pyruvate kinase)

انتقال مجموعة الفوسفات إلى ADP وينتقل معها مقدار كبير من الطاقة التي تنتج عن تفكك هذه المجموعة من الفوسفواينول بيروفيت. لذا يعدّ هذا التفاعل مثلاً آخرًا للفسفرة على مستوى المادة المتفاعلة. إن المواد الناتجة من هذا التفاعل هي ATP والشكل الاينولي لحامض البيروفيك. ويبدو أن أفضلية التوازن في هذا التفاعل تتجه بشكل كبير نحو المواد الناتجة، وهكذا فإن هذا التفاعل تفاعل عكسي عملياً. ويمتاز الشكل الاينولي لحامض البيروفيك بعدم الثبات. لذا، فإنه يميل بشكل تلقائي وبنتيجة إعادة ترتيب داخلية للذرات إلى التحول إلى الشكل الكيتوني المألوف لجزء حامض البيروفيك.

وهكذا يتكون في المرحلة الرابعة من مراحل عملية التحليل الجلايكولي جزيئان من ATP من أصل كل وحدة سكر سداسي. وبناء على ذلك فإذا أخذنا الجلوكوز كمصدر للطاقة، فإن الناتج الإجمالي لـ ATP المتكوّن من ADP لكل جزيء متحطم من السكر السداسي هو $(2 + 2 + 0 + 2)$ أو مولان (2 moles) من ATP، في حين يتم بناء قوة مختزلة على شكل مولين (2 moles) NADH. ويوجد NADH في السيتوسول، إلا أنه إذا أنتقلت قوته المختزلة بشكل مباشر أو غير مباشر إلى الميتوكوندريونات، فإن كل جزيء قادر على إنتاج ثلاثة جزيئات من ATP بفعل الفسفرة التأكسدية (oxidative phosphorylation) هذا إذا كان الأكسجين متوفراً.

١١ - ٨ مصير البيروفيك تحت الظروف الهوائية

(Fate of pyruvate under aerobic conditions)

تستطيع جميع الخلايا تقريباً تحويل البيروفيك إلى الأسيتيل مرافق انزيم أ وذلك تحت ظروف هوائية اعتيادية. وهي مرحلة ينتج عنها الكثير من الطاقة، ذلك أنه لا

يتكون ثلاثة جزيئات من ATP نتيجة إزالة مجموعة الكربوكسيل من كل جزيء من البيروفيت فحسب، بل الأهم من ذلك أنه ينتج عن الأكسدة اللاحقة لجزيء الأسيتيل مرافق انزيم أ بواسطة حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل (TCA) تكوين ١٢ جزيئاً من ATP .

وهذا التفاعل مثال على عملية الإزالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل والتي تتم بواسطة معقد يتألف من العديد من الانزيمات ويعرف بإنزيم بيروفيت دي هيدروجينيز (pyruvate dehydrogenase) . ويمكن مقارنة هذا التفاعل مع ذلك الذي يحفز الإنزيم ألفا - كيتو جلوتاريت دي هيدروجينيز (ketoglutarate - α dehydrogenase) والذي تم شرحه في الجزء ٩-٦ .

ألفا - كيتو جلوتاريت عملية الإزالة التأكسدية سوكسينيل مرافق انزيم أ
لمجموعة الكربوكسيل

بيروفيت (الفا - كيتوبروبيونيت) عملية الإزالة التأكسدية أسيتيل مرافق انزيم أ
لمجموعة الكربوكسيل

ولعملية الإزالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل من البيروفيت أهمية كبرى، فهي تحفظ وتصون الكثير من الطاقة الكامنة في جزيئات الكربوهيدرات (يجب أن نتذكر هنا أن المسار الكامل من الكربوهيدرات الى البيروفيت يؤدي الى انتاج ستة أو سبعة جزيئات من ATP لكل جزيء جلوكوز تحت الظروف الهوائية واثنين أو ثلاثة جزيئات فقط في غياب الهواء). ويتكون NADH نتيجة عملية الإزالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل من البيروفيت، في حين يتكون كل من NADH و FADH في عمليات الهدم اللاحقة للأسيتيل مرافق انزيم أ (الفصل التاسع). وينشأ عن إعادة

أكسدة $NADH$ و $FADH_2$ إنتاج ATP بواسطة نظام نقل الإلكترونات في الميتوكوندريونات (أنظر الجزء ٨-٩).

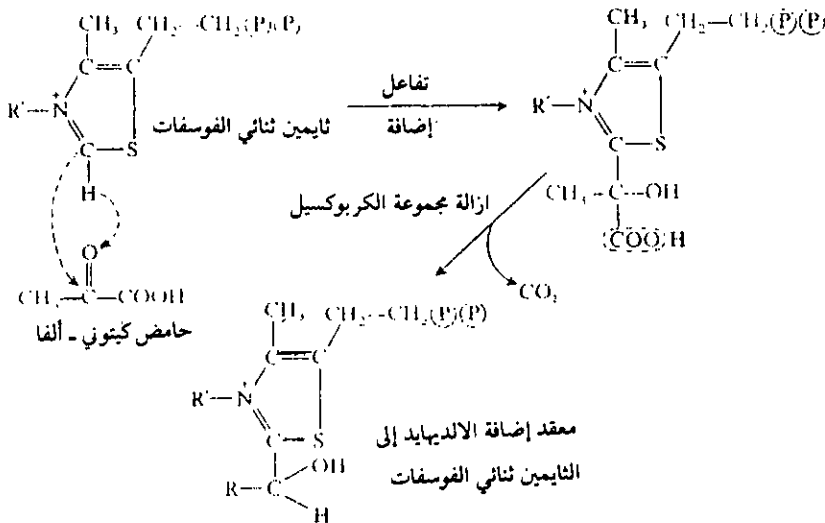
ويوجد معقد إنزيم البيروفيت دي هيدروجينيز في الأغشية الداخلية للميتوكوندريونات. وفي معظم الكائنات الحية يشبه المعقد في تركيبه ووظيفته وموقعه الخلوي إلى حد كبير المعقد المسؤول عن الإزالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل من ألفا - كيتوجلوتاريت، لذا سنأخذ هذين النظامين سوياً بعين الاعتبار (جدول ١١-١).
إذ يحتوي كل منهما على ثلاثة إنزيمات، أولها إنزيم ثنائي هيدروليبويل دي هيدروجينيز (dihydrolipoyl dehydrogenase) وهو متطابق ومتماثل في كلا المعقدين. أما الآخران فهما متخصصان بالمادة المتفاعلة (وبمعنى آخر، لكل من البيروفيت وألفا - كيتوجلوتاريت إنزيمان متخصصان منفردان) إلا أنها يحفزان تفاعلات متشابهة ويحتاجان إلى العوامل المرافقة نفسها.

وتوضح صور المجهر الإلكتروني بأن أنواع الإنزيمات الثلاثة في كل معقد ترتب ترتيباً متماثلاً، فهناك ستون جزيئاً من الإنزيم ثنائي هيدروليبويل ترانس أسيليز (dihydrolipoyl transacylase) تقع تقريباً في المركز مع عدد أصغر من الجزيئات لكل من نوعي الإنزيمات وتجهان إلى الخارج. ويمكن أن نتخيل الإنزيم ترانس أسيليز المتخصص بالأسيل وكأنه موزع (distributer) يعمل على أن : (أ) - يزيل من معقد الثايمين ثنائي الفوسفات (TPP Complex) مجموعات الأسيل الناتجة بفعل الإنزيم دي هيدروجينيز المتخصص للمادة المتفاعلة، و(ب) - يربط هذه المجموعات على مرافق إنزيم أ. وعلاوة على ذلك، يتعاون الإنزيم ترانس أسيليز مع الإنزيم ثنائي هيدروليبويل دي هيدروجينيز لإعادة حامض الليبويك (lipoic acid) إلى شكله الأصلي بعد أن كان قد تغير في الخطوتين السابقتين.

وبالرغم من أننا سنشرح الآن الخطوات الانفرادية لعملية الازالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل، إلا أن القارئ يستطيع الرجوع دائماً إلى المخطط الاجمالي الموضح في الشكل (١١-٦).

أ - تفاعل انزيم بيروفيت دي هيدروجينيز (pyruvate dehydrogenase reaction)

يبدأ هذا التفاعل بإرتباط الإنزيم المتصل بالتيامين ثنائي الفوسفات إلى البيروفيت. وفي هذه الخطوة تتم إزالة ثاني اكسيد الكربون، في حين يحتفظ معقد الألدهايد - ثيامين ثنائي الفوسفات (TPP - aldehyde) بالطاقة الناتجة من تحطيم الرابطة بين ذرتي الكربون:



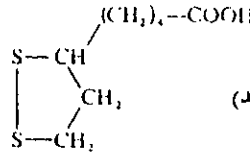
مقارنة بين الانزيمات والعوامل المرافقة ذات العلاقة بعملية الازالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل من كل من البيروفيت والفا - كيتو جلوتاريت

معقد بيروفيت دي هيدروجينيز	معقد ألفا - كيتو جلوتاريت	الاجزاء الملحقه والعوامل المرافقة
بيروفيت دي	الفا - كيتوجلوتاريت	ثيامين ثنائي
هيدروجينيز	دي هيدروجينيز	الفوسفات
ثنائي هيدروليبويل	ثنائي هيدروليبويل	ثيامين ثنائي
ترانس أسيتيليز	ترانس سوكسينيليز	الفوسفات ومرافق انزيم أ
ثنائي هيدروليبويل	ثنائي هيدروليبويل	الفلافين ادينين ثنائي
دي هيدروجينيز	دي هيدروجينيز	النوكليوتيد والنيكوتين أميد
		ادينين ثنائي النوكليوتيد

ب - تفاعل إنزيم ثنائي هيدروليبويل ترانس اسيتيليز

(Dihydrolipoyl transacetylase reaction)

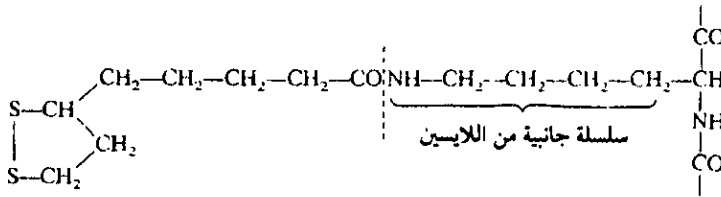
لحامض الليبويك التركيب التالي :



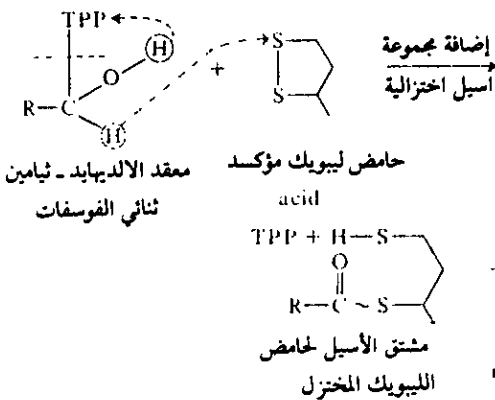
حامض الليبويك (الشكل المؤكسد)

تتحد المجموعة الحامضية من مجموعة الليبويك مع لايسين (lysine) السلسلة الجانبية لإنزيم ترانس اسيتيليز مكونة رابطة أميدية (amide linkage). ويزود الليبواميد

(lipoamide) المتكوّن الآلية التي تنتقل بواسطتها مجموعات الأستيل . ولقد افترض بأن السلسلة الطويلة للييوأميد:



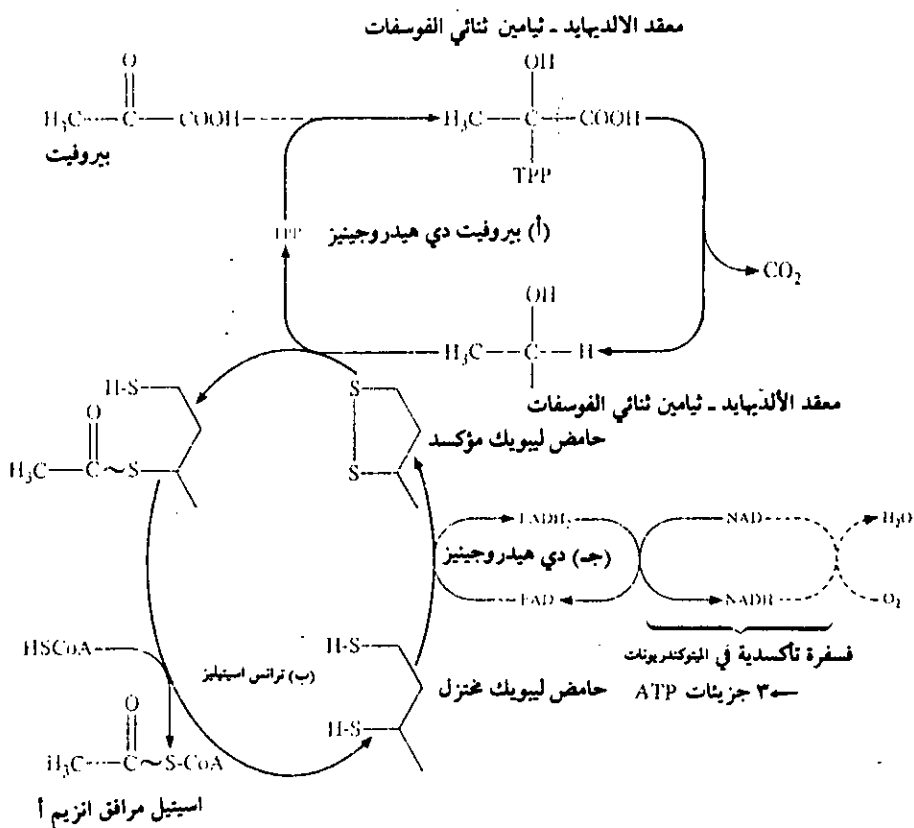
تمكّن ذلك الجزء المتألف من حامض الليبويك بأن يتأرجح أو يدور بحيث يلامس في النهاية معقد الثايمين ثنائي الفوسفات المتصل مع إنزيم بيروفيت دي هيدروجينيز ومرافق انزيم أ والانزيم الذي يعيد الليبواميد المختزل إلى شكله المؤكسد (شكل ١١-٦).



ج۔ تفاعل انزیم ثنائي هيدروليبويل دي هيدروجينيز

(Dihydrolipoyl dehydrogenase reaction)

بعد أن تنتقل مجموعة الأستيتل إلى مرافق انزيم أ ، لا بدّ للشكل المختزل لحامض الليبويك، ثنائي الشيول (dithiol)، من أن يتأكسد ثانية إلى شكل ثنائي السلفايد (disulphide)، وهذا يتم بفعل تأثير إنزيم ثالث من المعقد يحفز إزالة ذرتين



شكل ١١ - ٦

تفاعلات معقد الإنزيم بيروفيت دي هيدروجينيز

من الهيدروجين من حامض الليبويك المختزل ونقلها إلى الفلافين ادينين ثنائي النيوكليوتيد (FAD) الذي يمثل الجزء الملحق للإنزيم. وهكذا يستطيع الفلافين ادينين ثنائي النيوكليوتيد المختزل (FADH_2) أن يختزل NAD^+ إلى NADH . وهذا الأخير يتأكسد في الميتوكوندريونات بواسطة نظام نقل الإلكترونات منتجاً ثلاثة جزيئات من ATP. وعندما يتصل البيروفيت مع حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل بعد عملية الازالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل فيه، فإن $12 + 3 = 15$ جزيئاً من ATP تنتج عن اكسدته الكاملة إلى ثاني أكسيد الكربون والماء.

ولما كانت ذرة الكربون المفقودة تنتمي إلى مجموعة الكربوكسيل في البيروفيت، ولما كانت المجموعة قد تكونت من مجموعة الالديهايد في الجليسر الالديهايد -٣- فوسفات، فإن ثاني اكسيد الكربون، المتكون خلال دورة واحدة من حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل، ينشأ من ذرات الكربون رقم ٣ و٤ في وحدة السكر السداسي الأصلية التي تعرضت لعملية الهدم. ولقد تمّ اثبات هذا بتجارب عملية بإستخدام الجلوكوز الذي ميّزت ذرات كربونه خصيصاً بكربون مشع في المواقع ٣ و٤. إن تحطيم الجلوكوز بواسطة مسار عملية التحليل الجلايكولي يختلف عن تحطيمه بواسطة مسار آخر وهو حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة والتي ستطرق إليها في الفصل الرابع عشر.

١١ - ٩ مصير البيروفيت تحت الظروف اللاهوائية

(Fate of pyruvate under anaerobic conditions)

إن نقصاً مؤقتاً في الأكسجين قد يترك مخاطر جدية لأنواع كثيرة من الخلايا، فعلى سبيل المثال، تُظهر خلايا الدماغ في الفقاريات حساسية خاصة للتلف في حالات نقص الأكسجين (الأنوكسيا) (anoxia). ففي غياب الأكسجين لا يتمكن نظام نقل الإلكترونات في الميتوكوندريونات من العمل وكذلك الحال بالنسبة لحلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل والتي تولّد ATP، إذ تصل إلى حالة التوقف. وعلاوة على ذلك، فإن وقود هذه الحلقة من الأسيتيل مرافق انزيم أ يتكون نتيجة عملية الازالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل والتي تعتمد على وجود الأكسجين.

ولما كان الأسيتيل مرافق انزيم أ يتكون من الدهون أيضاً، وذلك بواسطة عملية الأكسدة في الموقع بيتا (β -oxidation) والمعتمدة على الأكسجين، فإن عملية أكسدة الدهون تتوقف أيضاً تحت الظروف اللاهوائية. وإذا كان للخلية أن تستمر في

البقاء، فإن عليها أن تتحول إلى عملية التحليل الجلايكولي كوسيلة لإنتاج مقادير كبيرة من ATP اللازم لها. وهذا بالتالي يعني أن آلية لا هوائية معينة عليها أن تعيد أكسدة NADH المتكوّن نتيجة نشاط إنزيم فوسفو جليسر الديهايد دي هيدروجينيز في المرحلة الثالثة من مراحل عملية التحليل الجلايكولي. إن هناك مقداراً محدوداً من NAD^+ في الخلية، وإن عملية التحليل الجلايكولي سوف تتوقف في النهاية إذا تحوّل كل مرافق الانزيم هذا إلى الشكل المختزل. وهناك أنواع عديدة من الخلايا، وبشكل خاص الكائنات الحية الدقيقة المختلفة، تستطيع أن تعيد أكسدة NADH بطرق مختلفة، وسنوضح الآن هذه الآلية بإستخدام حالة العضلات التي تتعرض إلى جهد شاق وحالة الخميرة التي تنمو تحت ظروف لا هوائية.

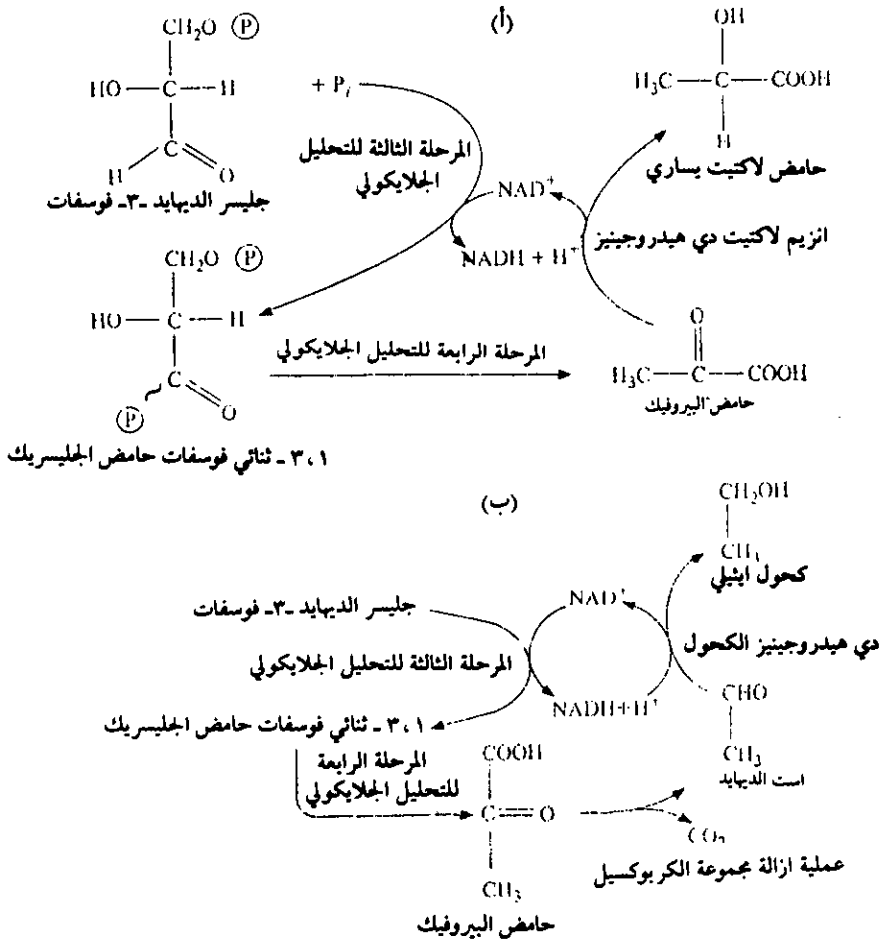
تقوم الالكترونات التي يتم ازالتها من المواد المؤكسدة، وبوجود الهواء، بإختزال الأكسجين الى الماء، إذ أن الأكسجين هو المستقبل النهائي للالكترونات. إن هذا الشكل المختزل لمستقبل الالكترونات غير واضح، وذلك بسبب توفر الماء في جميع الخلايا الحية. على أية حال، فإنه، وفي غياب الهواء، لا بدّ من وجود مستقبلات للالكترونات غير الأكسجين الغازي، وبالتالي لا بدّ من تكون بعض المواد الناتجة المختزلة غير الماء. ففي العضلات التي تعاني من نقص الأكسجين نجد أن المادة الناتجة هي اللاكتيت (lactate) في حين يتكون الكحول الايثلي (ethanol) في الخميرة التي تقوم بعملية التخمر الكحولي (fermentation). ويتكون كلاهما من البيروفيت، الناتج النهائي لعملية التحليل الجلايكولي، كما أنّ تكوينهما يزوّد العضلات وخلايا الخميرة بجهاز أنيق لحل مشاكل الأكسدة والإختزال عندما تسود الظروف اللاهوائية.

عندما تقوم العضلات بجهد شاق، فإنّ الدم لا يستطيع تزويدها بالكميات الكافية من الأكسجين. وتحت هذه الظروف المؤقتة من حالات نقص الأكسجين أو الأنوكسيا، تستخدم العضلات البيروفيت كمستقبل للالكترونات مما يمكن NADH المتكوّن في المرحلة الثالثة من مراحل عملية التحليل الجلايكولي لأن يتحول ثانية إلى NAD^+ . وفي الحقيقة، فإنّ أكسدة الألبديهايد بواسطة إنزيم فوسفو جليسرالديهايد دي هيدروجينيز تقتزن من خلال نظام $NADH / NAD^+$ مع إختزال مجموعة الكيتون في البيروفيت (شكل ١١-٧، أ). ويسمّى الإنزيم المسؤول عن اختزال البيروفيت، بإنزيم لاكتيت دي هيدروجينيز (lactate dehydrogenase). وهكذا فإنّ تكوين حامض اللاكتيك يعطي العضلات دعمًا مؤقتًا على شكل ATP مشتق من عملية التحليل الجلايكولي في وقت تكون فيه العضلات في أمس الحاجة إليه.

وعليه يعتبر اللاكتيت الناتج النهائي لنشاط العضلات تحت الظروف اللاهوائية، وهذا ليس بسبب حاجة العضلات الى هذه المادة من ناحية بيوكيميائية، بل لأنّ للعضلات حاجة ملحة لإستعمال البيروفيت كمستقبل للالكترونات. وبالرغم من ذلك، فإنّ للنظام قيوده أو تحدياته. إنّ كل رياضي مدرك لتعب العضلات (muscle fatigue) يدرك بأن هذا التعب ناتج عن استمرار نشاط العضلات لفترة طويلة تؤدي إلى تجمع اللاكتيت في مكان تكونه.

إنّ الخطوات التي يتكون فيها الكحول عندما تقوم خلايا الخميرة بتخمير السكر تشبه بشكل أساسي الخطوات التي تتم في العضلات تحت ظروف لاهوائية. وتنفس الخميرة عادة بالشكل الهوائي الاعتيادي مستخدمة نظام نقل الالكترونات لتؤكسد $NADH$. ويبدأ التخمر الكحولي عندما لا يتمكن ثاني أكسيد الكربون الناتج من التنفس الهوائي مغادرة الإناء الذي توجد فيه الخميرة، وعندما لا يوجد

مقدار كاف من الأكسجين، وبينما تحتق الحيوانات تحت هذه الظروف، إلا أن الخميرة تتجه إلى عملية التنفس اللاهوائي المعروفة بالتخمير الكحولي.



شكل ١١ - ٧

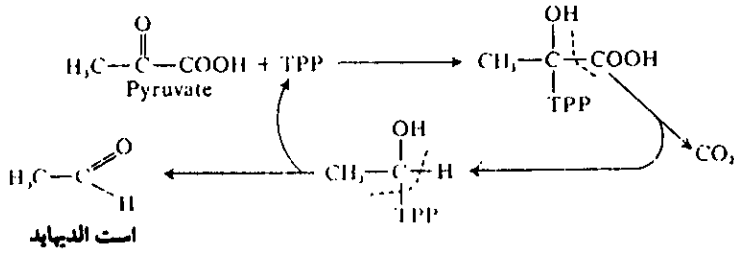
مصير البيروفيت

(أ) العضلات تحت الظروف اللاهوائية

(ب) التخمير الكحولي في الخميرة (لاهوائي)

وفي عملية التخمر الكحولي الصناعية، فإن الفركتوز ثنائي الفوسفات، وهو المادة المتفاعلة الأولية في عملية التحليل الجللايكولي، وكذلك الكحول الناتج يتكونان من الجلوكوز المضاف خارجياً (والذي يحضره الإنسان عادة من النشاء وذلك قبل إضافة خلايا الخميرة). تستطيع بعض الخلايا التي تواجهها ظروف لاهوائية في الطبيعة، استخدام الجلوكوز المضاف خارجياً أو الإعتماد على مخزونها الداخلي من الكربوهيدرات. ويتحول البيروفيت المتكوّن في مسار عملية التحليل الجللايكولي إلى الكحول الايثيلي للسبب نفسه الذي يتحول البيروفيت من أجله الى اللاكتيت في العضلات أثناء نقص الأكسجين. ويبقى الفرق في أن البيروفيت في العضلات، يختزل فوراً بواسطة NADH، في حين يتعرض البيروفيت في الخميرة أولاً إلى عملية إزالة الكربوكسيل منتجاً الأسيتالديهيد الذي يعمل كمستقبل لللاكتونات.

إن عملية الإزالة غير التأكسدية لكربوكسيل البيروفيت بواسطة الخميرة النامية تحت ظروف لاهوائية يجب أن تقارن، بغية إظهار أوجه الشبه والمغايرة، مع عملية الإزالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل، والتي تتم تحت ظروف هوائية مؤدية إلى انتاج الأسيتيل مرافق انزيم أ (الجزء ١١-٨). ويحفز التفاعل اللاهوائي الإنزيم بيروفيت دي كربوكسيليز (pyruvate decarboxylase)، وهو مثل إنزيم بيروفيت دي هيدروجينيز (pyruvate dehydrogenase) يتطلب ثيامين ثنائي الفوسفات (TPP) وأيونات المغنيسيوم كعوامل مرافقة. ويشبه هذا التفاعل تفاعل الذي هيدروجينيز في خطواته الأولى ذلك أنه يتكوّن من معقد الألديهيد - ثيامين ثنائي الفوسفات (aldehyde- TPP complex) الذي يتعرض فيما بعد لعملية إزالة مجموعة الكربوكسيل. إلا أنه وبخلاف تفاعل البيروفيت دي هيدروجينيز، لا يفقد جزء الألديهيد إلى حامض الليبويك بل يتركه على شكل مركب استالديهيد.



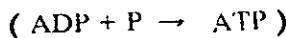
ولما كان هذا التفاعل لا يتضمن اختزال حامض الليبويك، لذا فإن ATP لا يتكون في هذه الخطوة (بالمقارنة مع تفاعل البيروفيت دي هيدروجينيز). ومن ناحية ثانية، وفي وجود انزيم دي هيدروجينيز الكحول (alcohol dehydrogenase) يعمل الاست الديهايد المتكون كمستقبل الكتروني لـ NADH الناتج من تفاعل إنزيم فوسفوجليرس الديهايد دي هيدروجينيز. وهكذا، ونتيجة لإعادة التوازن بين NAD^+ و NADH فإن إختزال الاست الديهايد يؤدي الوظيفة نفسها التي يؤديها إختزال البيروفيت في العضلات تحت الظروف اللاهوائية، فهو يحافظ على استمرارية مسار عملية التحليل الجلايكولي مما يؤدي بالتالي إلى استمرارية إنتاج ATP.

ولسنا بحاجة إلى القول بأن الخميرة ليست بحاجة إلى الكحول المتكون بعملية التخمر الكحولي. فكما هو الحال في اللاكتيت المتكون في العضلات، فهو مادة ناتجة عديمة النفع (waste product) وكلما أزداد تركيزها فإنها تعمل كسم (poison) يمنع الخلية من متابعة نموها.

١٠ - ١١ التقاط الطاقة الناتجة من عملية هدم الجلوكوز

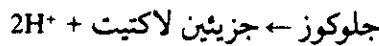
(Energy capture resulting from glucose catabolism)

من الممكن الآن أن نقيم الطاقة الملتقطة بواسطة النظام

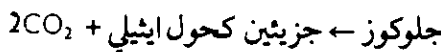


كناتج عملية هدم الجلوكوز. وسنأخذ بعين الاعتبار أولاً عملية هدم الجلوكوز تحت ظروف لا هوائية إلى الكحول الايثيلي أو اللاكتيت. ففي كلتا الحالتين ينتج أربعة مولات (4 moles) من ATP من تحويل مول واحد (1 mole) من الفركتوز ثنائي الفوسفات إلى البيروفيت، كما ينتج جزيئان من السكر الثلاثي المفسفر من جزيء واحد من الفركتوز ثنائي الفوسفات، ألا أنه يلزم مولان (2 moles) من ATP لبناء الفركتوز ثنائي الفوسفات من الجلوكوز. وهكذا فإنه عندما يتحطم مول واحد من الجلوكوز إلى اللاكتيت في العضلات أو الى الكحول الايثيلي في الخميرة فإن ٤ - ٢ = مولان (2 moles) من ATP يتم بنائها.

ويمكن أن نوضح بأن التغير المعياري في الطاقة الحرة للتفاعل



يبلغ حوالي - ١٩٦ كيلو جول / مول ، وللتفاعل



يبلغ حوالي - ٢٣٤ كيلوجول/مول. فإذا افترضنا أن ΔG° لتكوين ATP من ADP يبلغ ٣٣ كيلوجول/مول. فمن الممكن أن نقيّم الكفاية التقريبية التي تلتقط بها عملية التحليل الجلايكولي الطاقة المتوفرة. فعندما يتحول الجلوكوز إلى لاکتیت فإن $\Delta G^\circ = - ١٩٦$ كيلوجول/مول كما أنه يتكون جزيئان من ATP وهما يمثلان ٢×٣٣ كيلوجول/مول. وبناء عليه تبلغ الكفاية التقريبية للطاقة الملتقطة $\frac{٦٦}{١٩٦} \times ١٠٠$ أو ٣٤٪، في حين تبلغ هذه القيمة ٢٨٪ عند تحويل الجلوكوز الى الكحول الايثيلي.

ولقد كنّا ذكرنا بأن الكفاية التقريبية للتغير المعياري في الطاقة الحرة (ΔG°)

تشير الى التفاعلات المثالية التي تتم في محاليل مولارية (molar solutions) وتحت

ظروف منظمة بطريقة لا تسمح للتفاعل بالانحراف عن التوازن الحقيقي (أي أن ΔG = صفراً صفحة ٢٧٤)، وهذه الظروف أقل ما يمكن قوله فيها، أنها غير حيوية. ويوجد الجلوكوز واللاكتيت على مستويات مختلفة في الخلايا المختلفة ولكن بتركيزات غير مولارية. إن ثلاثة من سلسلة التفاعلات المتعاقبة للحالة الشابتة للتحليل الجلاليكولي تتم بعيداً عن حالة التوازن. وإذا ما أخذنا بعين الاعتبار هذه الانحرافات عن الظروف المعيارية فإن بعض المؤلفين أفترض بأن الكفاية الحقيقية لالتقاط الطاقة في كلا التفاعلين يبلغ حوالي ٥٠٪.

وبالرغم من ذلك، فإن هذه الأرقام يجب أن لا تحفي عدم الكفاية (inefficiency) لإستخدام الطاقة الكامنة في جزيء الجلوكوز في غياب الهواء. فعندما يتأكسد جزيء واحد من الجلوكوز بوجود الهواء إلى ثاني أكسيد الكربون والماء تحت ظروف معيارية ينطلق ٢٨٧٠ كيلوجول/ مول من الطاقة الحرة، في حين أنه عندما يتحول الجلوكوز إلى لاكتيت أو كحول ايثيلي فإن هذا المقدار يبلغ حوالي ٢٠٩ كيلوجول/ مول. وبمعنى آخر، وبغض النظر عن كون الكفاية الحيوية لهذه التفاعلات اللاهوائية تبلغ ٣٠ أو ٥٠ أو حتى ١٠٠٪ فإن ما مقداره تقريباً $\frac{2870 - 209}{2870} \times 100$ أو ٩٣٪ من طاقة جزيء الجلوكوز ما زالت مخزنة بدون فائدة في جزيئات اللاكتيت أو الكحول الايثيلي طالما أن الظروف اللاهوائية لا تزال سائدة.

وعندما يتحطم جزيء واحد من الجلوكوز تحت ظروف هوائية، فإن عدد جزيئات ATP المتكونة أكبر بكثير من تلك المتكونة في ظروف لا هوائية، إذ يتكون ٣ جزيئات من ATP عندما يتحول جزيء البيروفيت إلى الاسيتيل مرافق إنزيم أ

في تفاعل إنزيم البيروفيت دي هيدروجينيز. وعلاوة على ذلك فإن تفاعلات الأكسدة اللاحقة لكل جزيء من جزيئات الاستيل مرافق إنزيم تؤدي إلى تكوين ١٢ جزيء من ATP. ولما كان جزيء الجلوكوز يعطي جزيئان من البيروفيت فإن $(3 \times 2) + (12 \times 2)$ أو ٣٠ جزيئاً من ATP تتكون من أكسدة البيروفيت. ولما كان جزيئان من ATP يتكوّنان أثناء انتاج البيروفيت بواسطة عملية التحليل الجلايكولي فإن ما مجموعه ٣٢ جزيئاً من ATP تنتج من تحطيم جزيء واحد من الجلوكوز. وبالإضافة إلى هذا، فإن جزيئان من NADH يتكونان في السيتوسول وتنتقل هذه الطاقة المختزلة بآليات معينة وبطريقة غير مباشرة إلى الميتوكوندريون، بحيث ينتج عن كل من هذين الجزئين ٢ أو ٣ جزيئات من ATP مما يجعل الانتاج الاجمالي لـ ATP المتكوّن تحت الظروف الهوائية ٣٦ أو ٣٨ جزيئاً. وإذا اعتبرنا أن ΔG° للجلوكوز تعادل ٢٨٧٠ كيلو جول / مول، وأنه يتكون ٣٨ جزيئاً من ATP وأن رابطة الفوسفات ذات الطاقة العالية (~) في ATP تعادل ٣٣ كيلو جول / مول، فإن الكفاية التقريبية لالتقاط الطاقة تحت الظروف الهوائية تبلغ $\frac{33 \times 38}{2870} \times 100$ أو ٤٣٪. وهنا يجب أن نلاحظ أيضاً أن الطاقة المتوفرة نتيجة التحطيم الهوائي للجلوكوز تبلغ $\frac{38}{4}$ أو ٩.٥ مرة أكثر من تلك المتوفرة نتيجة التحطيم اللاهوائي للجلوكوز.

١١ - ١١ تأثير باستور ونسبة ADP/ATP

(The Pasteur effect and the ADP / ATP ratio)

أوضحنا في الجزء السابق بأن لخلية الخميرة القدرة على انتاج مقدار من ATP تحت ظروف هوائية اكبر بكثير من ذلك الناتج تحت ظروف لا هوائية لنفس

الكمية من الجلوكوز، وهكذا فإنها لا تحتاج إلى تحطيم مقدار كبير من الجلوكوز للحصول على كمية معينة من الطاقة . ولقد تبين بأن كمية صغيرة جداً من الجلوكوز تتلشى نتيجة تحطيم الجلوكوز بوجود الهواء بالمقارنة مع تحطيمه تحت ظروف لاهوائية . وهكذا يظهر بوضوح وجود آلية تعويضية تحد من عملية التحليل الجلايكولي عندما يتوفر الأكسجين . ولقد كان باستور (Pasteur) أول من لاحظ هذه الظاهرة عند دراسته عملية الهدم في خلايا الخميرة، ولذلك تسمى هذه الظاهرة بتأثير باستور (Pasteur effect) .

أثناء حدوث حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل تزداد كمية ATP في الميتوكوندريونات في حين تنقص كمية ADP ، ولما كان هناك نظام خاص يسمح بانتقال ATP و ADP من الميتوكوندريون إلى السيتوسول (الجزء ٩-١٢) فإن نسبة تركيز ATP إلى تركيز ADP في السيتوسول تزداد أيضاً . ولهذا الإزدياد تأثيران، أولهما أن ATP يعمل كمثبط ألوسيري (allosteric inhibitor) للإنزيم فوسفو فركتوكاينيز، وهو الإنزيم المسؤول عن تكوين الفركتوز-١،٦- ثنائي الفوسفات، ذلك أن زيادة ATP في السيتوسول تؤدي إلى تقليل نشاط هذا الإنزيم الهام وبالتالي تباطؤ دخول الكربوهيدرات في مسار عملية التحليل الجلايكولي وكذلك في مسار حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل . وثانيهما، أن التركيز القليل لـ ADP يوجب تفاعلين في عملية التحليل الجلايكولي يحتاجان هذه المادة كعوامل مرافقة ضرورية . وسنقوم بدراسة هذه العملية وغيرها من العمليات المنظمة بتفصيل أكثر في الفصل الثالث عشر .

الفصل الثاني عشر

توليد الجلوكوز وبناء الكربوهيدرات

Gluconeogenesis and the Synthesis of Carbohydrates

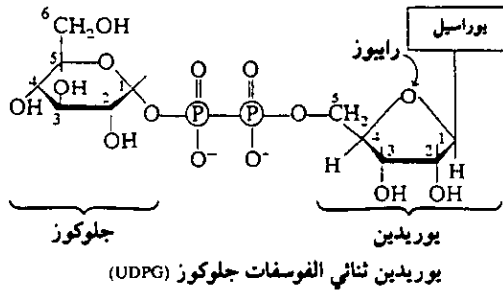
سنأخذ في هذا الفصل بعين الاعتبار، البناء الحيوي للكربوهيدرات، فهناك احتمالان : إما أن تتكون الكربوهيدرات من كربوهيدرات أخرى، أو أن تتكون من مواد غير كربوهيدراتية. وسنقترح البدء أولاً بالتحولات المتبادلة للكربوهيدرات، إلا أنه يجب أن نتذكر بأن الكربوهيدرات المتحولة لا تنشأ دائماً من كربوهيدرات سابقة مخزنة (أو من كربوهيدرات متناولة عن طريق الغذاء في الحيوانات) بل إنها قد تنشأ أيضاً من مصادر غير كربوهيدراتية بواسطة المسارات التي سيتم شرحها في هذا الفصل فيما بعد.

١٢ - ١ البناء الحيوي للسكاكر ثنائية السكر من السكاكر أحادية السكر

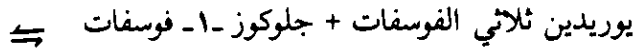
(Biosynthesis of disaccharides from monosaccharides)

تتحطم السكاكر ثنائية السكر إلى السكاكر أحادية السكر بتأثير تفاعلات إنزيمات التحليل المائي، وهي بشكل أساسي تفاعلات غير عكسية تحت الظروف الحيوية. ويتضمن مسار التفاعل العكسي نوعاً جديداً من المركبات ذات الطاقة العالية يسمى نيوكليوسيد ثنائي الفوسفات محتوي على سكر (nucleoside diphosphate sugar).

وتتكوّن هذه المركبات من تفاعل نيوكليوسيد ثلاثي الفوسفات (ATP و UTP و GTP و CTP) مع سكر أحادي الفوسفات (غالباً جلوكوز-١- فوسفات). ويختلف مصير السكر المفسفر باختلاف نوع القاعدة النيتروجينية في النيوكليوتيد، كما ستوضح الأمثلة التالية. فالخطوة الأولى في بناء السكروز في قصب السكر مثلاً هي تكوين اليوريدين ثنائي الفوسفات جلوكوز (uridine diphosphate glucose) :



ويمكن تمثيل انتاج اليوريدين ثنائي الفوسفات جلوكوز بالمعادلة التالية :

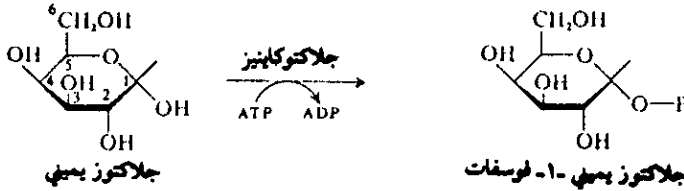


يوريدين ثنائي الفوسفات جلوكوز + ثنائي الفوسفات

وكما هو مبين، يتم هذا التفاعل عكسياً وبحرية، ألا أنه من ناحية عملية، فإنّ تكوين اليوريدين ثنائي الفوسفات جلوكوز مفضّل على تكوين المادة الناتجة الثانية وهي ثنائي الفوسفات غير العضوي والذي يتحلل مائياً إلى الفوسفات بفعل إنزيم متخصص هو إنزيم ثنائي الفوسفاتيز (pyrophosphatase) .

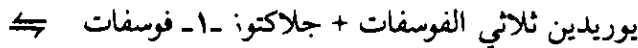
إنَّ للكائنات الحية الدقيقة كالبخيرة والتي تنمو في وسط غذائي محتو على جلاكتوز، القدرة على امتصاص هذا السكر وتحويله إلى جلوكوز وجلايكوجين . وفي الثدييات يتحول الجلاكتوز بسهولة إلى الجلوكوز أو اللاكتوز.

وتبدأ عادة عملية هدم الجلاكتوز في خلايا البخيرة والكبد بالفسفرة، ويحفز هذا التفاعل إنزيم جلاكتوكاينيز (galactokinase) . وينقل هذا الانزيم مجموعة الفوسفات من ATP ، إلى مجموعة الهيدروكسيل «الكربونيلية» لسكر الجلاكتوز لتكوين الجلاكتوز-١- فوسفات :



وجدير بالملاحظة أنَّ هذا التفاعل يختلف عن تفاعل فسفرة الجلوكوز بواسطة الإنزيم هكسوكاينيز (hexokinase) ، إذ أنه كما عرفنا سابقاً (شكل ١١-٢) تؤدي هذه الفسفرة إلى انتاج الجلوكوز-٦- فوسفات .

وسواءً أكان الجلاكتوز الأصلي سيدخل في بناء اللاكتوز أو أنه سيتحول إلى جلوكوز، فإن الجلاكتوز-١- فوسفات يتحول في الخطوة التالية إلى يوريدين ثنائي الفوسفات - جلاكتوز (UDP - galactose) :

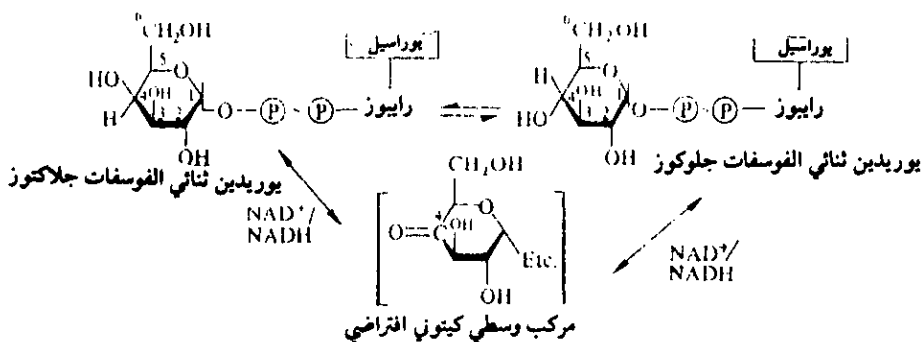


يوريدين ثنائي الفوسفات - جلاكتوز + ثنائي الفوسفات

وهذه خطوة تمهيدية ضرورية لتغيير الكيمياء المجسمة للجلاكتوز ليتحول بالتالي إلى جلوكوز. وعندما يصبح الجلاكتوز على هذا الشكل النشط، يحفز الانزيم

يوريدين ثنائي الفوسفات - جلاكتوز-٤- ابيميريز (UDP - galactose -4- epimerase) إعادة ترتيب المجموعات حول ذرة الكربون الرابعة في حلقة الجلاكتوز منتجاً اليوريدين ثنائي الفوسفات جلوكوز (شكل ١٢-٢). وتسمى عملية إعادة الترتيب هذه بالأبمره (epimerization) . وكما هو واضح في الشكل فإن مجموعة الهيدروكسيل التي تكتب إلى أعلى قبل حدوث عملية الابمره تكتب فيها بعد إلى أسفل .

ويرتبط بإنزيم الأبيميريز جزيئات NAD^+ والموجودة بعدد متكافئ جزيئياً مع عدد جزيئات البروتين، وتتضمن إحدى الآليات المحتملة للابمره أكسدة على ذرة الكربون رقم ٤ (مع تكوين مجموعة كربونيل) يتبعها إختزال لهذه المجموعة غير المشبعة (unsaturated) وغير النشطة ضوئياً (optically inactive) .



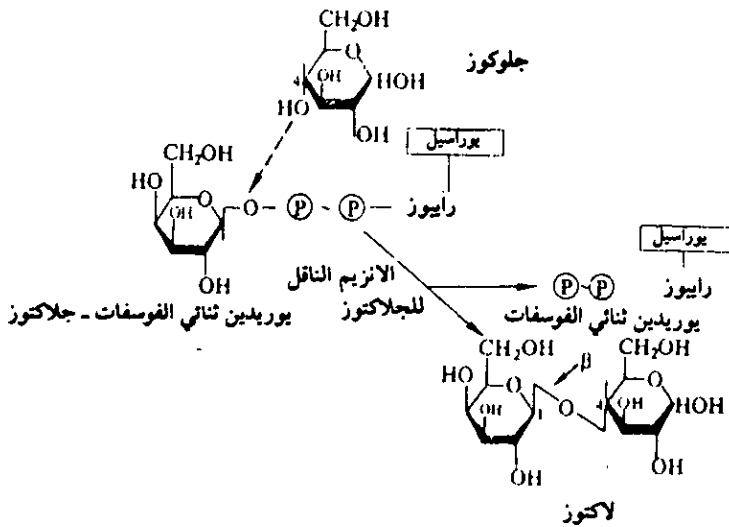
شكل ١٢-٢

التحول المتبادل بين اليوريدين ثنائي الفوسفات - جلاكتوز واليوريدين ثنائي الفوسفات - جلوكوز بفعل تأثير الإنزيم يوريدين ثنائي الفوسفات - جلاكتوز-٤- ابيميريز.

وحيث يعمل بطريقة مغايرة لهذه التي وصفناها الآن، فإن لإنزيم اليوريدين ثنائي الفوسفات -٤- ابيميريز أهمية في الغدة الشدية، ذلك أنه يشارك في تكوين

اللاكتوز الموجود في الحليب. وتمتص الغدة الثديية في الحيوانات اللبونة الجلوكوز من الدم وتحوله إلى جلوكوز-١- فوسفات. وهذا يتضمن تفاعلان تطرقنا اليهما سابقاً وهما فسفرة الجلوكوز إلى جلوكوز-٦- فوسفات وتحويل الجلوكوز-٦- فوسفات إلى جلوكوز-١- فوسفات. ويحفز التفاعل الأول إنزيم هكسوكاينيز، في حين يحفز التفاعل الثاني إنزيم فوسفو جلوكوميوتيز. يتحول بعد ذلك الجلوكوز-١- فوسفات إلى يوريدين ثنائي الفوسفات - جلوكوز، ويتعرض هذا الأخير إلى عملية الأسمرة مكوناً يوريدين ثنائي الفوسفات جلاكتوز.

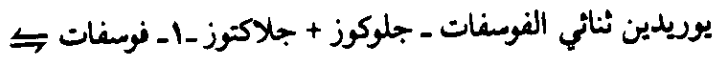
وأخيراً، يتكون اللاكتوز بتفاعل شبيه بذلك الذي أشرنا إليه في بناء السكروز فوسفات في النباتات (شكل ١٢-١)، إذ يتفاعل اليوريدين ثنائي الفوسفات - جلاكتوز مع الجلوكوز مكوناً اللاكتوز وهو جلاكتوسيد على الشكل بيتا. ويسمى الإنزيم المسؤول عن هذا التفاعل بالإنزيم الناقل لمجموعة الجلاكتوز (galactosyl transferase) (شكل ١٢-٣).



شكل ١٢-٣

بناء اللاكتوز من الجلوكوز واليوريدين ثنائي الفوسفات - جلاكتوز

ويلعب اللاكتوز دوراً هاماً في تغذية الأطفال، فهو الكربوهيدرات الرئيسي الموجود في الحليب. ويتحلل لاكتوز الغذاء مائياً بسهولة إلى جلاكتوز وجلوكوز بفعل تأثير إنزيم اللاكتيز (lactase) الموجود في خلايا الأمعاء الظهارية (الجزء ١٧-٩). وللجلاكتوز احتمالية سمية، ففي الطفل الطبيعي يتحول الجلاكتوز إلى جلاكتوز ١- فوسفات (galactose-1-phosphate) بفعل تأثير الإنزيم جلاكتوكاينيز (galactokinase) الموجود في الكبد، ثم يتفاعل الجلاكتوز-١- فوسفات مع اليوريدين ثنائي الفوسفات جلوكوز بوجود إنزيم ناقل متخصص:



يوريدين ثنائي الفوسفات - جلاكتوز + جلوكوز-١- فوسفات

ويتحول اليوريدين ثنائي الفوسفات جلاكتوز بتفاعل عكسي لتفاعل الألبمره المشار إليه سابقاً مكوناً اليوريدين ثنائي الفوسفات - جلوكوز والذي يملك القدرة للتحويل إلى جلايكوجين بالطريقة التي سنشرحها في الجزء التالي.

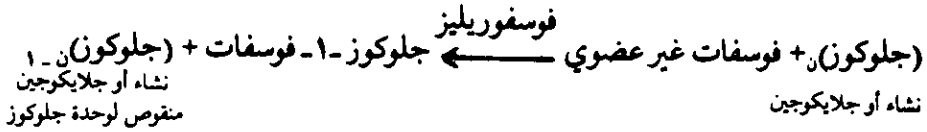
وهناك مرضان وراثيان يعرّف كل منهما بمرض وجود الجلاكتوز في الدم (galactosaemia). والأطفال المصابون بهذه الأمراض يفتقدون إلى إنزيمات هامة وضرورية لتحويل الجلاكتوز إلى مشتقات الجلوكوز، مما ينتج عنه إرتفاع نسبة الجلاكتوز في الدم عندما يتغذى الأطفال على الحليب. وقد تؤدي هذه الأمراض إلى اضطرابات عقلية وأعراض خطيرة أخرى. ويمكن معالجة الأطفال المصابين بهذه الأمراض بأعطائهم غذاءً غير الحليب.

١٢ - ٢ البناء الحيوي للسكريات عديدة السكر من السكريات أحادية السكر

(Biosynthesis of polysaccharides from monosaccharides)

عندما يتعرض النشاء أو الجلايكوجين إلى عملية التحليل الجلايكولي، فإن التفاعل الأول الذي يتم بتأثير الإنزيم فوسفوريليز (phosphorylase) يتضمن انتزاع

جزئيء جلوكوز من النهايات الطرفية لفروع جزئيات السكر عديد التسكر. ويتم في هذا التفاعل إضافة الفوسفات غير العضوي بطريقة تؤدي إلى تحرر جلوكوز على شكل جلوكوز-١- فوسفات



وأنة لأمر بعيد الاحتمال أن يتم بناء كميات كبيرة من السكاكر عديدة التسكر من جلوكوز-١- فوسفات بواسطة تفاعل عكسي لتفاعل إنزيم الفوسفوريثيلز. ولعل ذلك يعود إلى أن أفضلية التوازن في هذا التفاعل تتجه بشكل أكبر نحو تكوين جلوكوز-١- فوسفات بسبب تراكيز المواد المتفاعلة تحت الظروف البيولوجية. وفي الحقيقة، يتم البناء الاجمالي للسكاكر عديدة التسكر بواسطة آلية مختلفة يشارك فيها نيوكليوسيد ثنائي فوسفات جلوكوز المناسب.

يتحول جلوكوز في التفاعلات التمهيديّة بواسطة إنزيم هكسوكاينيز إلى جلوكوز-٦- فوسفات (شكل ١١-٢) والذي يتحول بدوره وبواسطة تفاعل إنزيم فوسفو جلوكوميوثيز إلى جلوكوز-١- فوسفات. على أية حال، فإن للجلوكوز-١- فوسفات المتكون من فركتوز-٦- فوسفات أهمية مساوية في معظم الكائنات الحية. ويتكون الفركتوز-٦- فوسفات بواسطة مسار توليد جلوكوز في الحيوانات، أو بواسطة دورة الكربون أثناء عملية التركيب الضوئي في النباتات (شكل ١٤-٨). وأياً كان مصدره يتفاعل جلوكوز-١- فوسفات فيما بعد مع النيوكليوسيد ثلاثي الفوسفات، وهذا التفاعل موضح بشكله العام في الشكل (١٢-٤).

ويوضح الشكل (١٢-٥) التفاعل النهائي حيث ينتقل جزيء الجلوكوز الى جزيء النشاء البادىء (starch primer molecule) لبناء النشاء. ويسمى الانزيم في هذه الحالة بإنزيم ادينين ثنائي الفوسفات - جلوكوز: النشاء جلوكوسيل ترانسفيريز (ADP - glucose: starch glucosyl transferase) وهو انزيم متخصص بالأدينين ثنائي الفوسفات - جلوكوز والمتكوّن من الأدينين ثلاثي الفوسفات في التفاعلات المشار اليها في الشكل (١٢-٤). ويتم بناء الجلايكوجين في الحيوانات والفطريات بطريقة مشابهة، إلا أن النيوكليوسيد المشارك هو اليوريدين، إذ يتفاعل اليوريدين ثلاثي الفوسفات مع جلوكوز-١- فوسفات، ويقوم اليوريدين ثنائي الفوسفات - جلوكوز المتكوّن بنقل جزيء الجلوكوز إلى جزيء الجلايكوجين البادىء. وكما هي الحال في بناء النشاء، يرتبط جزيء الجلوكوز مع ذرة الكربون الرابعة لجزيء الجلوكوز الطرفي في إحدى السلاسل الجانبية مخلفاً اليوريدين ثنائي الفوسفات كمادة ناتجة:

يوريدين ثلاثي الفوسفات + جلوكوز-١- فوسفات $\Rightarrow$

يوريدين ثنائي الفوسفات - جلوكوز + ثنائي الفوسفات

ثنائي الفوسفات + ماء $\leftarrow$ فوسفات (جزيئان)

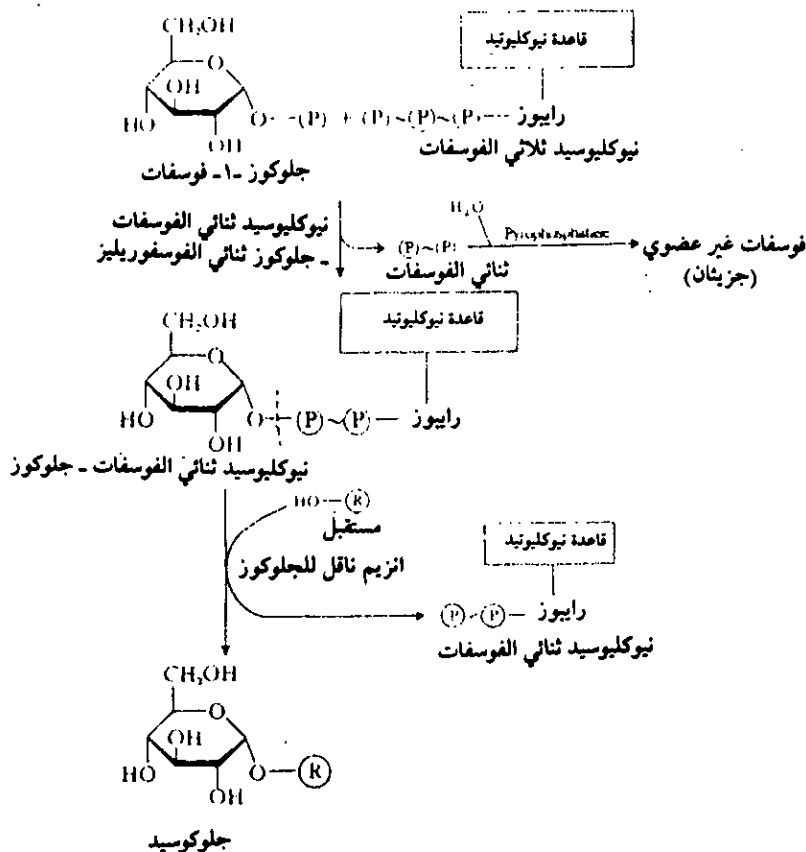
يوريدين ثنائي الفوسفات - جلوكوز + (جلوكوز) $\leftarrow$ يوريدين ثنائي الفوسفات + (جلوكوز) ١

جلايكوجين 'بادىء'
(جزيء جلوكوز)
غير مكتمل النمو

جلايكوجين مضافاً
اليه جزيء جلوكوز

لاحظ أنه أثناء بناء النشاء والجلايكوجين يتم ارتباط الجلوكوز على جزيئات بادئة صغيرة وموجودة سابقاً، وعندما يكبر الجزيء فإنه يأخذ بالتفرع (الجزء ١٢-٣) ثم تنفصل أجزاء منه لتكوّن جزيئات بادئة جديدة. وتسمى الانزيمات الناقلة

للجلوكوز (glucosyl transferase) عادة بالانزيم الباني للنشاء (starch synthase) والانزيم الباني للجلايكوجين (glycogen synthase) على التوالي .

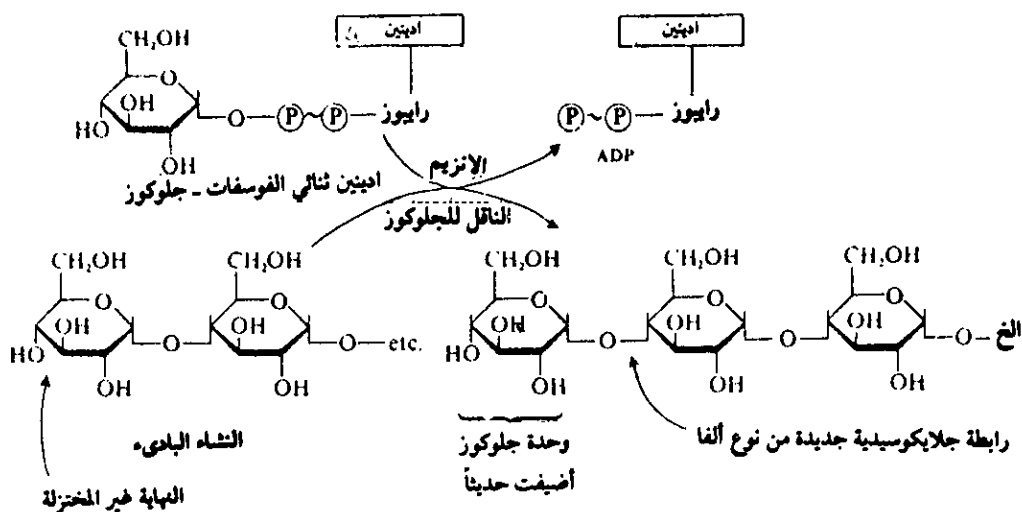


شكل ١٢ - ٤

دور النيوكليوسيد ثنائي الفوسفات - جلوكوز في بناء الجلوكوسيد كبناء النشاء والجلايكوجين على سبيل المثال .

يوجد السيلولوز في الجدران الخلوية للنباتات ويشبه بناؤه بناء النشاء والجلايكوجين، فيما عدا أن النيوكليوسيد في النيوكليوسيد ثنائي الفوسفات - جلوكوز المشترك في عملية البناء هو الجوانوسين (guanosine) . وعلاوة على ذلك ينتج عن

التفاعل النهائي للانزيم الناقل للجلوكوز تكوين روابط جلايكوسيدية من نوع بيتا .
فالسيلولوز يختلف عن النشاء والجلايكوجين في أنه يتكون من جلوكوز على الشكل بيتا .



شكل ١٢ - ٥

إضافة وحدة جلوكوز إلى جزيء نشاء .

وقد يتم بناء النشاء والسكرز والسيلولوز في الأوراق في الوقت نفسه أحياناً ،
الآن أن مركب النيوكليوسيد ثنائي الفوسفات - جلوكوز يختلف في كل حالة (ادينين
ثنائي الفوسفات - جلوكوز في النشاء ، ويوريدين ثنائي الفوسفات - جلوكوز في
السكرز ، وجوانوسين ثنائي الفوسفات - جلوكوز في السيلولوز) . ويوضح الجدول
(١-١٢) بعض النيوكليوسيدات ثنائية الفوسفات المحتوية على سكاكر والداخلية في
بناء عدد من الكربوهيدرات الهامة . وكما يبدو فإن قاعدة النيوكليوسيد ثنائي
الفوسفات المحتوي على سكر هي اليوريدين بشكل دائم تقريباً في بناء
الكربوهيدرات في الحيوانات . ولما كان الانزيم الناقل للجلوكوز متخصصاً
للنيوكليوسيدات المختلفة فإنه من المنطقي الافتراض بأن قواعد النيوكليوسيدات

جدول ١٢ - ١

الجزينات المستقبلية والنيوكليوسيدات ثنائية الفوسفات المحتوية على سكاكر والمشاركة في عملية بناء الكربوهيدرات

الكربوهيدرات	الجزئيء المستقبل	النيوكليوسيد ثنائي الفوسفات المحتوي على سكر (المعطي)
الحيوانات		
الجللايكوجين	جللايكوجين باديء	يوريدين ثنائي الفوسفات - جلوكوز
اللاكتوز	جلوكوز	يوريدين ثنائي الفوسفات - جلاكتوز
كوندروتين	كوندروتين باديء	مشتقات اليوريدين ثنائي الفوسفات
البروتينات السكرية	بروتين سكري باديء	مشتقات اليوريدين ثنائي الفوسفات ومشتقات السايدين ثنائي الفوسفات
النباتات		
سيلولوز	سيلولوز باديء	جوانوسين ثنائي الفوسفات - جلوكوز، أويوريدين ثنائي الفوسفات - جلوكوز
نشاء	نشاء باديء	ادينين ثنائي الفوسفات - جلوكوز
سكروز	فركتوز-٦- فوسفات	يوريدين ثنائي الفوسفات - جلوكوز
زايلان	زايلان باديء	يوريدين ثنائي الفوسفات - زايلوز

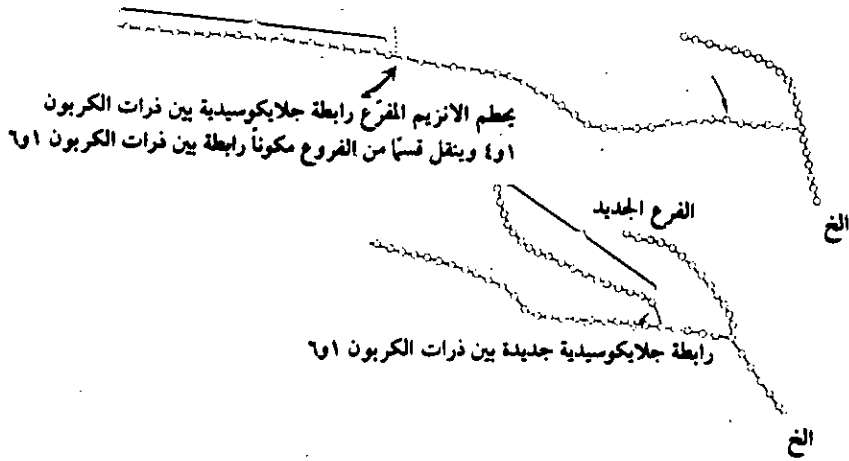
المختلفة تعمل كشيفرة (code) في تحديد نوع الكربوهيدرات المتكوّن . وإذا كان هذا هو الحال فإن مقارنة ممتعة توجد بين عملية البناء الحيوي للسكاكر عديدة التسكر وتلك للبروتينات (الفصل السادس عشر).

١٢-٣ الانزيم المفرّع (Branching enzyme)

إذا ما زوّدت أوراق خلايا النباتات بالجلوكوز-١- فوسفات و ATP ، فإنها تستطيع إطالة جزيئات النشاء الموجودة وذلك بالإضافة المتتالية لوحداث الجلوكوز. وتشتمل كل خطوة من خطوات الإطالة هذه على التفاعلات الموجودة في الشكل (١٢-٥). ومن المحتمل أن تكون هذه هي الطريقة التي يتكون بها الأميلوز، الشكل غير المتفرع للنشاء. إلا أن معظم جزيئات النشاء في النباتات تحتوي على شكل سلسلة متفرعة تسمى الأميلوبكتين (الجزء ٤-٦) بالإضافة إلى الأميلوز.

وتنتج عملية التفرع بفعل إنزيم يؤثر على فرع من الأميلوبكتين كان قد استُطال سابقاً، دون تفرع لاحق، حتى احتوى على حوالي ٤٢ وحدة جلوكوز. ويحلّل هذا الانزيم مائياً رابطة جلايكوسيدية من نوع الفا بين ذرات الكربون ١ و٤، وينقل القسم الأقصر من سلسلة الجلوكوز، إلى جزء آخر من جزيء الأميلوبكتين بحيث يرتبط هذا القسم مع وحدة جلوكوز مكوناً رابطة جلايكوسيدية بين ذرات الكربون ١ و٦ (1,6 glucoside bond) (شكل ١٢-٦). وهذا الانزيم المسمى أحياناً إنزيم Q (Q - enzyme) هو إنزيم ناقل للجلوكوز (glucosyl transferase) لأنه ينقل

قسم من وحدات الجلوكوز من جزيء من الأميلوبكتين إلى جزيء آخر، ويحدد الانزيم مدى التفرع وكذلك عدد جزيئات الجلوكوز المنتقلة بين الفروع.



شكل ١٢ - ٦

تفرع الأميلوبكتين بواسطة الإنزيم المفرع (تمثل الدوائر وحدات الجلوكوز)

والجلالاكوجين جزيء أكثر تفرعاً من الأميلوبكتين، ويتم التفرع هنا بواسطة انزيم ناقل للجلوكوز إذ يقوم بانتزاع قسم يتألف من سلسلة طويلة من وحدات الجلوكوز وذلك بتحطيم الرابطة الجلايكوسيدية من نوع ألفا بين ذرات الكربون ٤ و١، ثم يقوم بربط الأقسام المنتزعة إلى جزء آخر من جزيء الجلايكوجين بواسطة رابطة جلايكوسيدية من نوع الفا بين ذرات الكربون ٦ و١. وهكذا، عندما يتم بناء كل من الجلايكوجين في الحيوانات والأميلوبكتين في النباتات، فإن الانزيمات الناقلة للجلوكوز التي تحفز تكوين سلسلة عديد النسكر الأولية وكذلك الانزيمات المفرعة والمسؤولة عن التفرع المميز لسلاسل هذه الجزيئات تتعاون مع بعضها لتؤدي مهمة تكوين هذه السكاكر عديدة النسكر الهامة

١٢ - ٤ تكوين الجلوكوز وكربوهيدرات أخرى من مصادر غير كربوهيدراتية

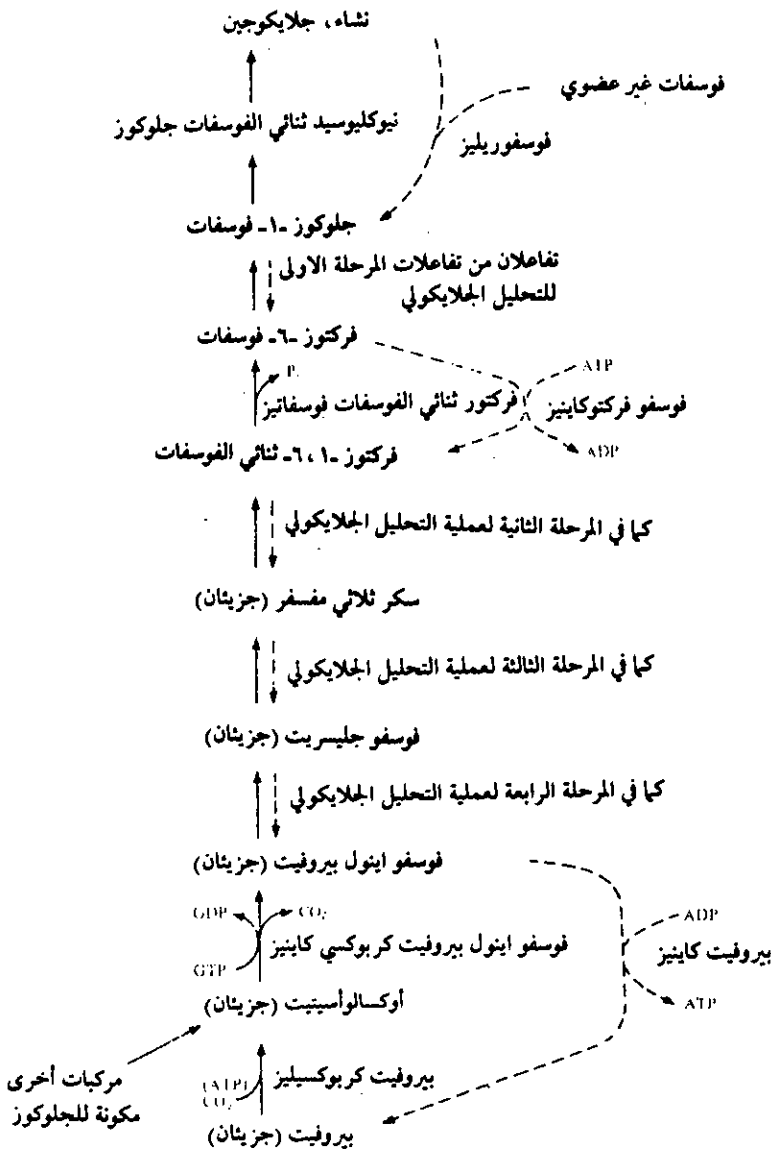
(Formation of glucose and other carbohydrates from non - carbohydrate sources)

كما قد لاحظنا في الفصل الحادي عشر أن عدداً من الكربوهيدرات يستطيع التحول إلى الفركتوز-٦- فوسفات . وهذا يدخل مساراً رئيسياً لتحطيم الكربوهيدرات هو مسار عملية التحليل الجللايكولي . إن المادة الناتجة النهائية لهذا المسار هي حامض البيروفيك الذي يواجه مصيراً مختلف باختلاف الظروف (الأجزاء ١١-٨ و ١١-٩) .

وهناك مسار أساسي قيم وشائع يسمح ببناء الجلوكوز والكربوهيدرات الأخرى من البيروفيك والأوكسالوأسيتيت أو من أية مادة أيضية (metabolite) يمكن أن تكون هذه الأحماض . ويشبه هذا المسار الأساسي ظاهرياً عملية التحليل الجللايكولي ويسمى بمسار توليد الجلوكوز (gluconeogenesis) . وتوجد الإنزيمات المسؤولة عنه في السيتوسول وبشكل خاص في خلايا الكبد والكلية في الحيوانات . ونادراً ما تحدث عملية توليد الجلوكوز في خلايا الدماغ .

ويوضح الشكل ١٢ - ٧ المسار الرئيس لعملية توليد الجلوكوز . وهنا يجب أن نلاحظ وجود فرقين أساسيين بين تفاعلات توليد الجلوكوز وتفاعلات التحليل الجللايكولي في ذلك الجزء من المسار الواقع بين البيروفيك والفركتوز-٦- فوسفات . وعلاوة على ذلك هناك فروقاً أخرى تعتمد في طبيعتها على المصير اللاحق للفركتوز-٦- فوسفات . وهناك عامل مشترك بين هذه الفروق ، ألا وهو مقدرتها على التغلب على حواجز الطاقة التي لا يمكن تحطيمها فيما لو كانت العملية ببساطة عملية تحليل جللايكولي عكسية . فعملية التحليل الجللايكولي عملية منتجة للطاقة . لذا ، فهي في الواقع عملية لا عكسية .

وكما يشير الاسم، فلقد تمت دراسة توليد الجلوكوز تاريخياً أثناء دراسة بناء الجلوكوز من مَوَلدات غير كربوهيدراتية. وهي في الواقع ذات أهمية رئيسية في الحيوانات كوسيلة للحفاظ على مستوى الجلوكوز في الدم. وهي تؤدي أيضاً إلى تكوين كربوهيدرات أخرى، فالفركتوز-٦- فوسفات يستطيع التحول إلى الجلوكوز ١- فوسفات الذي يمكن منه بناء العديد من الكربوهيدرات وذلك بواسطة النيوكليوسيد ثنائي الفوسفات - جلوكوز (الجزء ١٢-١). وللمسارات المغذية للمسار الرئيسي أهمية كمية مختلفة، ففي النباتات، يخترل ثاني أكسيد الكربون في دورة الكربون أثناء عملية التركيب الضوئي إلى فوسفو حامض الجليسريك، المركب الوسطي في عملية توليد الجلوكوز. وفي الحيوانات، ينطلق اللاكتيت المتكوّن أثناء نشاط العضلات إلى الدم ويتحول إلى بيروفيت في الكبد. وهكذا يسمح مسار عملية توليد الجلوكوز لهذه المادة الناتجة من التمارين العضلية بأن تتحول ثانية إلى جلايكوجين. وفي معظم الكائنات الحية - إن لم يكن في جميعها - يمكن للأحماض الأمينية والمركبات الوسطية في حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل أن تعمل كمولدات للكربوهيدرات. وينتج عن المركبات الوسطية لحلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل الأوكسالوأسيتيت (oxaloacetate) وهو أحد مركبات مسار عملية توليد الجلوكوز. وبالمثل، فإن الهياكل الكربونية الخالية من النيتروجين والناتجة عن تفاعلات إزالة مجموعة الأمين من بعض الأحماض الأمينية المتكونة من تحطيم البروتينات يمكن أن تعطي مركبات وسطية لمسار عملية توليد الجلوكوز أو أن تشكل بحد ذاتها هذه المركبات الوسطية لهذا المسار (وفي الحيوانات تستطيع فقط الأحماض الأمينية القابلة للتحويل إلى جلوكوز - glucogenic amino acids - تأدية هذه الوظيفة، أما في النباتات ومعظم الكائنات الحية الدقيقة فمن المحتمل أن تتحول جميع الأحماض الأمينية بخطوة أو أخرى إلى الكربوهيدرات). وسنقوم بتوضيح بعض هذه المسارات المغذية في الجزء (١٢-٥).

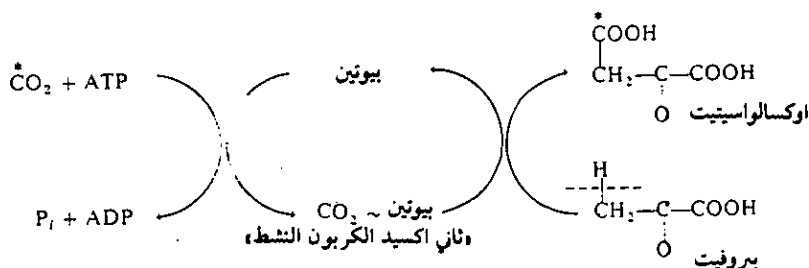


شكل ١٢- ٧

مسار بناء الجلايكوجين أو النشاء (الاسهم الشخينة) بالمقارنة مع مسار عملية التحليل الجلايكولي (الاسهم المقطوعة).

والنباتات والكائنات الحية الدقيقة أكثر شيوعاً من الحيوانات الراقية في أنها لا تستطيع بناء الكربوهيدرات من البيروفيت ومن المركبات الوسطية لحلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل فحسب، بل ومن الأسيتيل مرافق انزيم أ أيضاً. ولما كان الأسيتيل مرافق أ هو الناتج الطبيعي لأكسدة الأحماض الدهنية، فإنّ هذا يعني أنّ هذه الكائنات القدرة على تكوين الكربوهيدرات من الأحماض الدهنية. وهذا الأمر يبدو محتملاً بواسطة حلقة تعرف بحلقة الجلايأوكسيلات (glyoxylate cycle) التي لا يمكن حدوثها في الحيوانات الراقية لعدم احتوائها على إنزيمين ضرورين لهذه العملية. وهكذا تستطيع النباتات ومعظم الكائنات الحية الدقيقة بواسطة الآلية المبينة في الجزء ١٢-٦ تحويل الأسيتيل مرافق انزيم أ إلى السوكسينيت والذي يؤدي بدوره ومن خلال الأوكسالواسيتيت إلى بناء الكربوهيدرات عبر عملية توليد الجلوكوز. أمّا في الحيوانات الراقية فإنه من غير الممكن بناء الكربوهيدرات من الأحماض الدهنية.

وستتطرق الآن إلى المسار المركزي لعملية توليد الجلوكوز بدءاً بالبيروفيت. يتحول البيروفيت إلى الأوكسالواسيتيت بواسطة تفاعل يتضمن تثبيت ثاني أكسيد الكربون. وتشبه هذه الخطوة إلى حد كبير تلك الخطوة التي يتكون بواسطتها المألونيل مرافق انزيم أ من الأسيتيل مرافق انزيم أ أثناء عملية بناء الأحماض الدهنية (شكل ١٠-٥). وكما في ذلك التفاعل، يتنشط ثاني أكسيد الكربون بتكوينه مشتقاً للبيوتين، كما أنّ ATP ضروري في هذه الخطوة. ينتقل بعد ذلك ثاني أكسيد الكربون من ثاني أكسيد الكربون النشط إلى البيروفيت منتجاً الأوكسالواسيتيت:



ويحفز هذا التفاعل بمجمله إنزيم بيروفيت كربوكسيليز (pyruvate carboxylase) ويجب التمييز بين هذا الإنزيم وإنزيم بيروفيت دي كربوكسيليز (pyruvate decarboxylase) الذي يقوم بتحويل البيروفيت إلى الأسيتالدهيد في الخميرة، وكذلك معقد الانزيمات المعروف بـ بيروفيت دي هيدروجينيز (pyruvate dehydrogenase) المسؤول عن عملية الازالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل في البيروفيت.

وفي هذا الوقت، قد يبدو من المناسب التساؤل عن سبب دخول البيروفيت والمحتمل تكوينه من اللاكتات أثناء التمارين الشاقة في مسار غير مباشر (بيروفيت) ← إضافة مجموعة كربوكسيل لتكوين الأوكسالواسيتيت ← إزالة مجموعة كربوكسيل من الأوكسالواسيتيت) لتكوين فوسفو إينول بيروفيت بدلاً من تعرضه الى الفسفرة المباشرة. وكما هي الحال في معظم الأحيان، لا بد أن نأخذ الجوانب المتعلقة بطاقة التفاعل بعين الاعتبار، إذ يجب أن نتذكر أنه عندما يحفز إنزيم بيروفيت كاربوكسيليز تحويل الفوسفو إينول بيروفيت إلى بيروفيت فإن التفاعل مطلق للطاقة بشكل كبير (شكل ٥-٧، أ).

فوسفو إينول بيروفيت + ادينوسين ثنائي الفوسفات ←

بيروفيت + ادينوسين ثلاثي الفوسفات

$$(\Delta G^{\circ} = -24 \text{ كيلو جول / مول})$$

أما التفاعل العكسي (فسفرة البيروفيت) فهو تفاعل ممتص للطاقة. وتستطيع الخلية اجتياز هذا الحاجز غير المفضل من الطاقة بواسطة التفاعلين المطلقين للطاقة والمشار إليهما أعلاه:

بيروفيت + ثاني أكسيد الكربون + ادينوسين ثلاثي الفوسفات $\xrightarrow{\text{بيوتين}}$ بيروفيت كربوكسيليز

أوكسالواسيتيت + ادينوسين ثنائي الفوسفات + فوسفات غير عضوي

$$(\Delta G^{\circ} = -45 \text{ كيلو جول / مول})$$

أوكسالواسيتيت + جوانوسين ثلاثي الفوسفات
فوسفو اينول بيروفيت
كربوكسي كاينيز

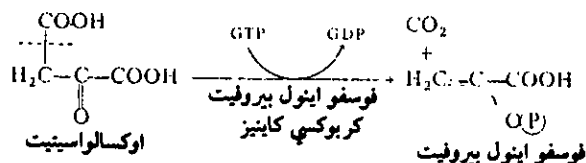
فوسفو اينول بيروفيت + جوانوسين ثلاثي الفوسفات + ثاني اكسيد الكربون
 $(\Delta G^\circ = -5.6 \text{ كيلو جول / وزن جزيئي})$

[ادينوسين ثلاثي الفوسفات + جوانوسين ثلاثي الفوسفات $\rightleftharpoons$

ادينوسين ثلاثي الفوسفات + جوانوسين ثلاثي الفوسفات]

لاحظ أنه في التفاعل الوحيد المباشر الذي يؤدي الى تكوين البيروفيت من الفوسفو اينول بيروفيت ينتج جزيء واحد من ATP . أما التفاعل العكسي غير المباشر فإنه يستخدم الطاقة العالية لمجموعتين من الفوسفات: إن هذه المبادئ المتعلقة بالطاقة والتي أخذناها الآن بعين الاعتبار تصلح للتطبيق بشكل معدل أو بآخر في حالات أخرى تختلف فيها مسارات عمليات البناء والهدم ، وهي لهذا السبب ذات أهمية كبيرة .

يتكون فوسفو اينول بيروفيت من الأوكسالواسيتيت في تفاعل يحفزه الانزيم فوسفو اينول بيروفيت كربوكسي كاينيز (phosphoenolpyruvate caboxykinase) . وكما توضح الكلمة "كاينيز" يقوم الانزيم بنقل مجموعة فوسفات ذات طاقة عالية (في هذا المثال من الجوانوسين ثلاثي الفوسفات) إلى الأوكسالواسيتيت وفي الوقت نفسه يحفز عملية ازالة مجموعة الكربوكسيل مطلقاً ثاني اكسيد الكربون :



وفي الواقع ترجع تسمية الانزيم إلى التفاعل العكسي الذي تتم فيه إضافة مجموعة الكربوكسيل وإزالة الفوسفات من الفوسفو اينول بيروفيت لتكوين الأوكسالواسيتيت، ويتكون في الوقت نفسه الجوانوسين ثلاثي الفوسفات من الجوانوسين ثنائي الفوسفات.

يتحول بعد ذلك فوسفو اينول بيروفيت والمتكون من الأوكسالواسيتيت إلى جليسرالديهيد -٣- فوسفات بواسطة سلسلة من التفاعلات متطابقة مع تلك التفاعلات التي تحدث في المراحل الثانية والثالثة من مراحل عملية التحليل الجللايكولي (ولكن باتجاه عكسي). وفي الحقيقة، فإن الانزيمات التي تحفز هذه التفاعلات هي نفسها التي تحفز تفاعلات عملية التحليل الجللايكولي (الفصل الحادي عشر). ويكفل انزيم السكر الثلاثي المفسفر ايزومريز (triose phosphate isomerase) تحويل كمية كافية من الجليسرالديهيد -٣- فوسفات إلى ثنائي هيدروكسي اسيتون فوسفات حتى يتمكن إنزيم الألدوليز من تحويل جزئي السكرين الثلاثين المفسفرين إلى الفركتوز -١،٦- ثنائي الفوسفات. وكما أوضحنا سابقاً (شكل ١١-٣) فإن أفضلية التوازن في تفاعل إنزيم الألدوليز تميل إلى بناء السكر السداسي ثنائي الفوسفات.

وفي الخطوة التالية هناك فرق رئيسي بين مسارات عملية التحليل الجللايكولي وعملية توليد الجلوكوز. ولهذا الفرق كما في السابق تفسير متعلق بالطاقة. فإذا كانت عملية تحويل الفركتوز -١،٦- ثنائي الفوسفات إلى الفركتوز -٦- فوسفات عملية عكسية، كما يحصل في التحليل الجللايكولي، فإن التفاعل التالي سيكون ممتصاً للطاقة من اليمين إلى اليسار وهكذا فإن حالة التوازن سوف تحتوي على القليل من الفركتوز -٦- فوسفات:

فركتوز-١،٦- ثنائي الفوسفات + ادينوسين ثنائي الفوسفات فوسفو فركتوكاينيز
 فركتوز-٦- فوسفات + ادينوسين ثلاثي الفوسفات
 $(\Delta G^\circ = + 12.6 \text{ كيلو جول / مول})$

الآ أنه يمكن اجتياز هذا التفاعل بتفاعل أفضل مطلق للطاقة، إذ يحفز انزيم
 الفوسفاتيز إزالة مجموعة فوسفات من الفركتوز ثنائي الفوسفات منتجاً الفوسفات غير
 العضوي والفركتوز-٦- فوسفات :

فركتوز-١،٦- ثنائي الفوسفات فركتوز ثنائي الفوسفات فوسفاتيز
 فركتوز-٦- فوسفات + فوسفات غير عضوي
 $(\Delta G^\circ = - 16.7 \text{ كيلو جول / مول})$

يتحول بعد ذلك الفركتوز-٦- فوسفات إلى الجلوكوز-٦- فوسفات بفعل
 الانزيم فوسفو هكسوايزومريز (phosphohexoisomerase) وهذا التفاعل مطابق
 لذلك الذي يتم في المرحلة الأولى من مراحل عملية التحليل الجللايكولي باستثناء
 حدوثه باتجاه عكسي (شكل ١١-٢). ويعتمد مصير الجلوكوز-٦- فوسفات على
 نوع الكربوهيدرات المتوي بنائه. ففي التعبير الدقيق والصارم لتوليد الجلوكوز يكون
 الجلوكوز هو الناتج النهائي. وكذلك، ولأسباب متعلقة بالطاقة، فإن هذا التفاعل
 ليس معكوس التفاعل الذي يحدث أثناء عملية التحليل الجللايكولي. فبدلاً من
 تفاعل انزيم الهكسوكاينيز، تحدث عملية تحليل مائي مباشرة بفعل الانزيم جلوكوز
 -٦- فوسفاتيز:

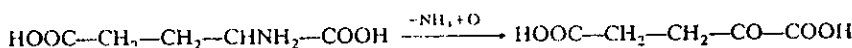
جلوكوز-٦- فوسفات + ماء ← جلوكوز + فوسفات غير عضوي
 $(\Delta G^\circ = - 13.8 \text{ كيلو جول / مول})$

وفي أغلب الأحيان، فإن الجللايكوجين (أو النشاء والسيليلوز في النباتات) هي النواتج النهائية، وفي هذه الأحوال لا داعي لتكوين الجلوكوز في المسار، إذ يتحول الجلوكوز-٦- فوسفات إلى الجلوكوز-١- فوسفات بفعل تأثير الانزيم فوسفو جلوكوميوتيز (شكل ١١-٢). ثم يتحول الجلوكوز-١- فوسفات إلى النيوكليوسيد ثنائي الفوسفات - جلوكوز والذي يتفاعل بدوره مع المستقبل الملائم أو الجزيئات البادئة ليكون السكاكر ثنائية السكر أو عديدة السكر كما أوضحنا في الأجزاء (١٢-١) إلى (١٢-٣).

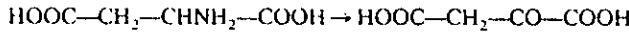
١٢ - ٥ أصل الأوكسالواسيتيت (Origin of oxaloacetate)

ذكر بإختصار في القسم السابق بعض المصادر للبيروفيت والأوكسالواسيتيت، الداخلة في العملية الرئيسية لتوليد الجلوكوز. وسنأتي الآن إلى مناقشة تفصيلية لهذه المسارات المغذية التي تربط عمليتي الأيض للبروتينات والكربوهيدرات معاً. وفي بعض الكائنات يرتبط أيض الدهون أيضاً مع عملية توليد الجلوكوز وسيتم بحث هذا منفصلاً في الجزء القادم.

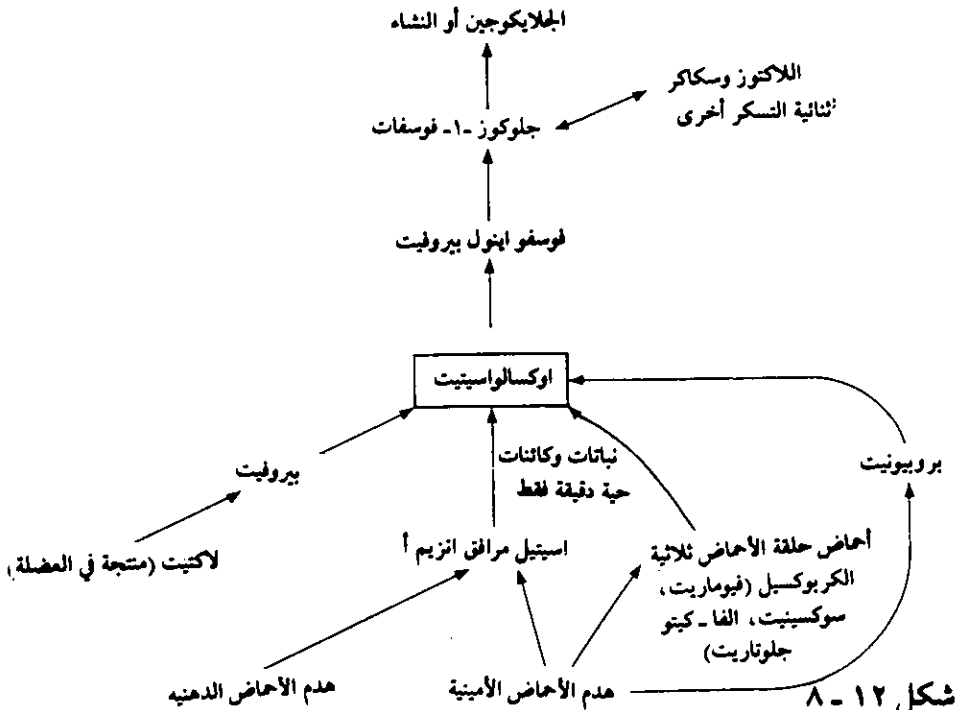
يلخص الشكل (١٢-٨) بعض المسارات المغذية الرئيسية. أما تلك المؤدية من البيروفيت إلى الأوكسالواسيتيت فقد تم بحثها باعتبارها جزءاً من المسار الرئيسي. تعطى كل المركبات الوسطية في حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل الأوكسالواسيتيت الذي يعتبر المركب الأخير في هذه الحلقة. وهكذا فإن أي حامض أميني أو مادة أخرى يمكن تحطيمها لإعطاء الفا - كيتو جلوتاريت والسوكسينيت والفيوماريت ستعطي في النهاية الأوكسالواسيتيت. وعلى سبيل المثال، فإن عملية الازالة التأكسدية لمجموعة الأمين في حامض الجلوتاميك ستعطي الفا - كيتو جلوتاريت:



وبآلية مختلفة وتحديداً آلية نقل مجموعة الأمين (transamination) فإن عملية إزالة مجموعة الأمين من حامض الاسبارتيك تؤدي إلى تكوين الأوكسالواسيتيت:

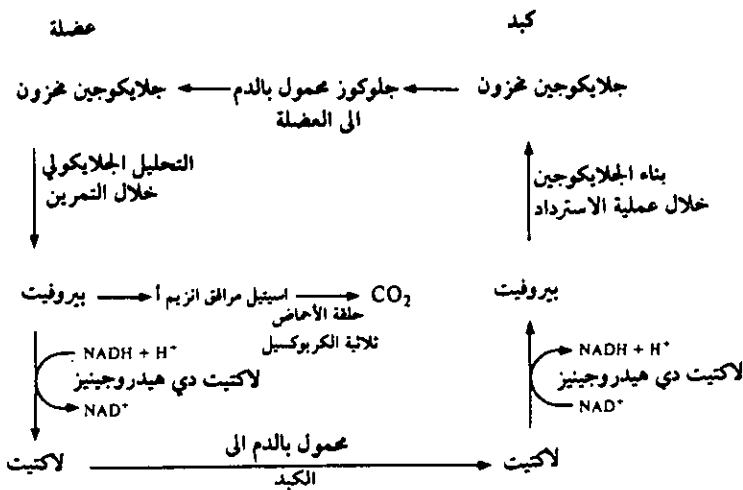


إن المصدر الرئيسي للبيروفيت في الحيوانات هو حامض اللاكتيك المنتج بالعضلات الهيكلية. وكلما ازدادت حدة التمرين في تلك الحيوانات، ازدادت كمية اللاكتيت المتجمعة مؤدية في الحالات المتطرفة إلى تشنج عضلي. يلاحظ انتشار اللاكتيت خارج العضلة خلال التمرين وبعده، ويتم نقله بواسطة الدم الى الكبد حيث يتم اكسدها للبيروفيت. إن عملية انتاج الجلوكوز عملية نشطة في الكبد حيث يتحول البيروفيت للجلوكوز، ويتم دخول الجلوكوز فيها بعد الى الدم ويمر عائداً إلى العضلة الهيكلية لإعادة العملية كلها مرة ثانية. وكل هذه العملية يشار إليها أحياناً بحلقة كوري (Cori cycle) وهي ملخصة في الشكل (٩-١٢).



الشكل الإجمالي لبناء السكاكر عديدة السكر من مصادر مختلفة

أخيراً فإن البروبيونيت مولدة للجلوكوز (glucogenic) بسبب أنه يمكن تحويلها في الحيوانات والنباتات والكائنات الحية الدقيقة إلى سوكسينيل مرافق انزيم أ، ويتم إنتاج البروبيونيت من هدم العديد من الأحماض الأمينية، ومن ضمنها الميثيونين والثريونين والفالين. إضافة لهذا فإن البروبيونيت تلعب دوراً خاصاً في الحيوانات المجترة مثل الخراف والبقر. حيث أن الكائنات الحية الدقيقة المعوية يمكنها هضم السيلولوز وبعض المكونات الأخرى للغذاء ويكون الناتج الرئيسي حامض البروبيونيك، وهذا يتم امتصاصه في القناة الهضمية. وفي النهاية يكون منتجاً للجلوكوز في الكبد.



شكل ١٢ - ٩

العلاقة بين هدم الجالاكوجين وإعادة بنائه خلال تمرين عضلي ومرحلة الاسترداد

لتحويل حامض البروبيونيك الى الأوكسالوأسيتيت فإنه لا بد من تحويل حامض البروبيونيك الحر أولاً إلى الشكل النشط بروبيونيل مرافق انزيم أ. وتشبه هذه التفاعلات تلك التي تحدث عندما ينتشط الحامض الدهني الحر قبل عملية هدمه

$$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{COOH} \\ | \\ \text{H} \end{array}$$
 حامض البريونيك

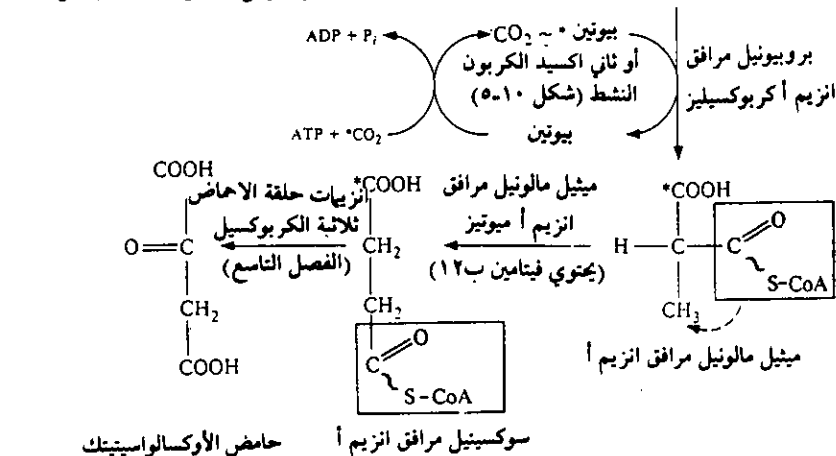
$$\begin{array}{c} \text{ATP} \\ \swarrow \\ \text{PP} \\ \downarrow \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{C}(=\text{O}) \\ | \\ \text{H} \end{array} \text{---} \text{P} \text{---} \text{رايوز} \quad \boxed{\text{ادينين}}$$

$$\xrightarrow[\text{AMP}]{\text{HSCoA}}$$

$$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}(=\text{O}) \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{---} \text{S---CoA}$$

برويونيل مرافق انزيم أ



تحويل حامض البرويونيك الى الأوكسالأسيتيت

شكلي لتنتج سوكسينيل مرافق انزيم أ من خلال تفاعل يحفز انزيم عامله المرافق هو فيتامين ب_{١٢}. وهذا الانزيم يسمى مالمونيل مرافق انزيم أ ميوتيز. ويتم تحويل السوكسينيل مرافق انزيم أ الى الأوكسالواسيتيت بإستخدام آلية حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل وبالطريقة التي تم وصفها في الفصل التاسع.

١٢ - بناء الأوكسالواسيتيت من اسيتيل مرافق انزيم أ

(The synthesis of oxaloacetate from acetyl coenzyme A)

إن الأحماض الدهنية المشتقة من الجليسيريدات أو الليبيدات المفسفرة في النباتات والعديد من الكائنات الحية الدقيقة يمكن أن تعمل كمولدات للأوكسالواسيتيت، ولذلك تعدّ منتجاً للجلوكون. ويتم أولاً تحطيم الأحماض الدهنية إلى أسيتيل مرافق انزيم أ من خلال العملية الموصوفة في الفصل العاشر، ومن ثم يتم تزويد حلقة الجلأياوكسيليت بهذه المادة، حيث أن انزيمات هذه الحلقة توجد في ميتوكوندريونات النباتات وبالتركيب المشابهة في البكتيريا. تشبه هذه الحلقة حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل من نواحي عدة، فيما عدا أنه بدلاً من اكسدة ذرتي كربون أسيتيل مرافق انزيم أ إلى ثاني أكسيد الكربون، فإن تفاعلاتها تؤدي في النهاية إلى بناء الأوكسالواسيتيت. في حين أن البناء الصافي للأوكسالواسيتيت من أسيتيل مرافق انزيم أ في حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل أمر مستحيل حيث أن لكل جزيء من أسيتيل مرافق انزيم أ يدخل في الحلقة تفقد ذرتا كوبون على شكل ثاني أكسيد الكربون.

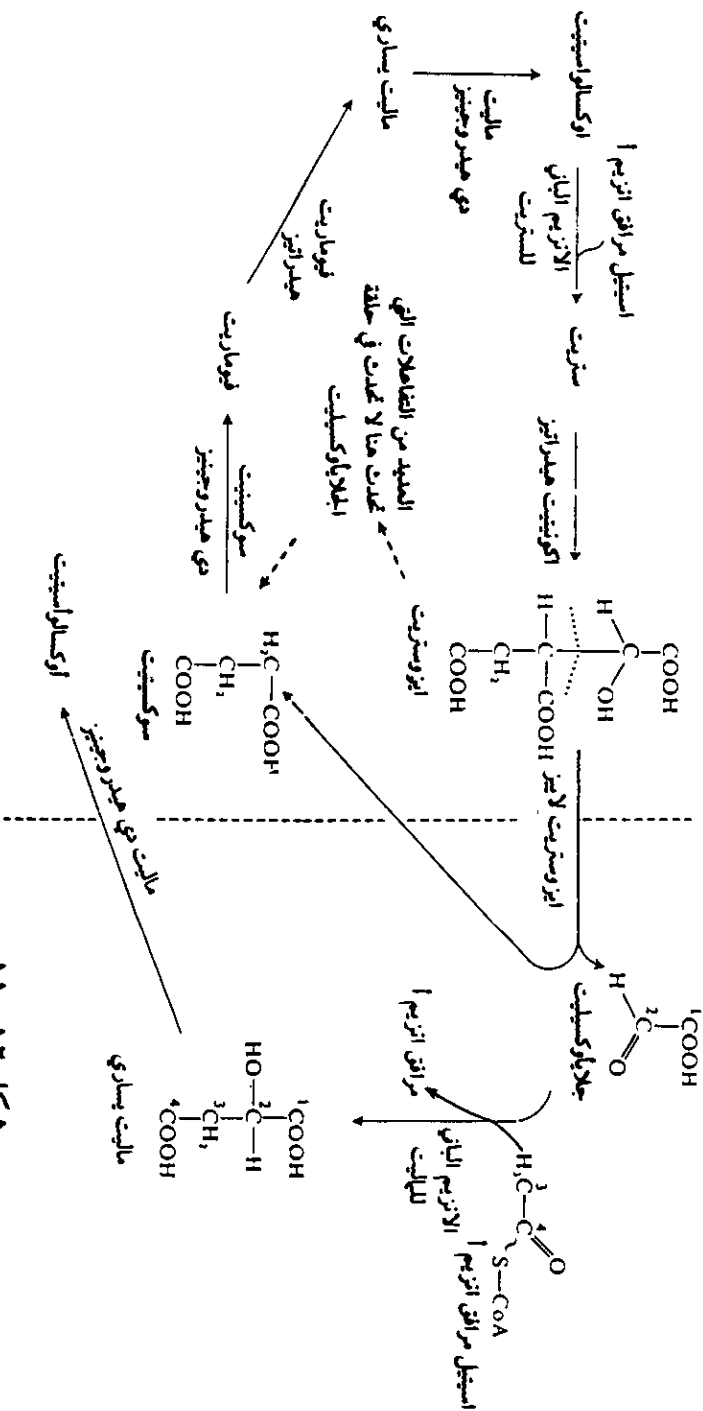
إن أول تفاعل في حلقة الجلأياوكسيليت كما هي الحال في حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل هو تكثيف أسيتيل مرافق انزيم أ والأوكسالواسيتيت لتكوين حامض الستريك. وهذا التفاعل يحفز انزيم الباني للستريت (citrate synthase) ويتم تحويل حامض الستريك الآن لحامض الأيزوستريك بمساعدة انزيم

الأكسونيتيت هيدراتيز. أما الخطوة التالية فتختلف تماماً عن حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل، بسبب أنه بدلاً من أكسدة الأيزوستريت فإنه يتم إنشطاره، والانزيم المسؤول عن هذا هو انزيم الأيزوستريت لايز (isocitrate lyase) والمواد الناتجة هي السوكسينيت (succinate) وحامض الجلأياوكسيليك (glyoxylic acid) (شكل ١٢-١١). والمادة الأخيرة هي التي تعطي الحلقة إسمها حيث لا يتم حدوثها في حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل. هناك إنزيم يسمى الانزيم الباني للماليت (malate synthase) يقوم بمساعدة عملية تكثيف مشابهة لتكثيف الألدول بين جزئي آخر من الأسيتيل مرافق انزيم أ والجلأياوكسيليت، ويكون ناتج التفاعل الماليت اليساري. وكلا هاتين المادتين يتم تحويلهما للأوكسالواسيتيت كما هي الحال في حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل من خلال تفاعلات يساعدها انزيم السوكسينيت دي هيدروجينيز وانزيم فيوماريت دي هيدروجينيز وانزيم الماليت دي هيدروجينيز (حيث أن آخرها هو الانزيم اللازم فقط لإنتاج الماليت اليساري). وفي الحقيقة فإن جزيئاً واحداً من جزيئات الأوكسالواسيتيت يحل محل ذلك الذي الذي استعمل مبدئياً لتكوين الستريت. ولكن التأثير الكلي لحلقة الجلأياوكسيليت هو في تحويل جزيئين من اسيتيل مرافق انزيم أ لتكوين جزئي واحد من الأوكسالواسيتيت.

تفتقر الأنسجة الحيوانية للانزيمين المميزين لحلقة الجلأياوكسيليت (وهما انزيم الأيزوستريت لايز وانزيم باني الماليت). وهكذا فإنها ليسا بقادرين على مساعدة تحول كلي في اسيتيل مرافق انزيم أ الى الأوكسالواسيتيت. وهذا ذو تأثير هام، لأنه يعني أن مواد مثل الأحماض الدهنية وبعض الأحماض الأمينية (خصوصاً الليوسين) والتي تؤدي عملية أيضها لإنتاج اسيتيل مرافق انزيم أ، لا يمكن تحويلها لمادة الأوكسالواسيتيت. ولهذا فإن مثل هذه المواد ليست منتجة للجلوكوز. وكما هو في الفصل العاشر فإن مجموعة الأسيتيل في الاسيتيل مرافق انزيم أ يتم أكسدها عادة بواسطة حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل أو يتم تحويلها لأجسام كيتونية.

تفاعلات حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل

التفاعلات المميزة حلقة الجلايوكسيلات



شكل ١٢-١١

حلقة الجلايوكسيلات [إن التفاعل الاجمالي لهذه الحلقة هو ٢ استيل مرافق انزيم ١ → اوكسالواسيتيت . وتحدث معظم تفاعلات هذه الحلقة في حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل (الفصل التاسع) . وهناك انزيمان هما : الايزوسيتريت لايزر وبيرومات يوجدان في حلقة الجلايوكسيلات وليس في حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل] .

١٢ - ٧ الخطوط العريضة العامة في أيض الكربوهيدرات في النباتات الخضراء

(A general outline of carbohydrate metabolism in green plants)

في هذا الفصل وفي الفصول السابقة تم وصف العديد من الصفات الحيوية للكربوهيدرات في النباتات. ويبدو هنا أن من المناسب الإشارة إلى بعض الارتباطات بين هذه الصفات وبين عمليات الأيض التي سنأخذها بعين الاعتبار فيما بعد.

يتم تحويل فركتوز-٦- فوسفات والمنتج من عملية التركيب الضوئي (الفصل الرابع عشر) في العديد من النباتات، يتم تحويله أولاً إلى سكر عالي الذائبة وهو السكروز، حيث يعمل كمخزن مؤقت للكربوهيدرات، وهو غالباً ما يكون الشكل الرئيسي الذي يتم به نقل الكربوهيدرات واستقرارها من جزء لآخر في النباتات. ويتم تحويل الفركتوز-٦- فوسفات للسكروز من خلال التفاعلات المشار إليها في الشكل (١٢-١). ولكن، ولكي يتم هذا فلا بد من تحويل جزء منه إلى جلوكوز-١- فوسفات، وهذا هو المولد المباشر لمادة يوريدين ثنائي الفوسفات - جلوكوز. وهناك انزيمان مسؤولان عن التحول المتبادل بين الفركتوز-٦- فوسفات والجلوكوز-١- فوسفات ورد ذكرهما في الفصل الحادي عشر

حالما يتكون السكروز في الورقة فإنه غالباً ما يتم نقله (في اللحاء) إلى أجزاء أخرى في النبات، وحال وصول السكروز يتم تحلله بواسطة انزيم السكراز (sucrase) إلى جلوكوز وفركتوز، ولا بد من فسفرة كل واحد منها بواسطة إنزيم الكاينيز المناسب قبل متابعة عملية أيضها. ويلاحظ أن كلاً من الفركتوز-٦- فوسفات والجلوكوز-٦- فوسفات الناتجة، يتم تغييرها بين بعضها بعضاً بسهولة، وعند تكونها فإن العديد من المواد الأخرى، يمكن بناؤها منها والتي ستنتج فيما بعد ليس أدينوسين ثلاثي الفوسفات فقط بل المزيد من مركبات هامة أخرى، وهذه

تتضمن على الأستيتل مرافق أنزيم أ الذي يعمل بدوره كمولد للأحماض الدهنية وأحماض حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل التي ينتج منها العديد من الأحماض الأمينية اللازمة لبناء البروتينات (الفصل الخامس عشر). إن الجلوكوز-٦- فوسفات هو المادة الأولية المتفاعلة في الحلقة المعروفة بحلقة السكاكر الخماسية المفسفرة وهي العملية التمثيلية، التي لها العديد من الوظائف البنائية (الفصل الرابع عشر). وبالمقابل فإن جلوكوز-٦- فوسفات يمكن تحويله الى جلوكوز-١- فوسفات الذي يتكون منه النشاء أو السيليلولوز (الجزء ١٢-١).

شکل ۱۲-۱۲

من الواضح أن تكون الفركتوز-٦- فوسفات بعملية التركيب الضوئي يفسح المجال لعملية كبيرة من التفاعلات الحيوية في النبات. وهذا صحيح أيضاً في عملية تحطيم المركبات المخزونة مثل المواد الغذائية في البذور النامية، ودرنات البطاطا والجذور والكورمات والأبصال. تتحلل الكربوهيدرات المخزونة عادة إلى مكوناتها من الوحدات السداسية، والتي يتم تحويلها بعد عملية الفسفرة إلى السكروز أو

السكريات القابلة للذوبان ليتم نقلها لاجزاء النباتات النامية . ويتم تحويل الاحماض الدهنية للدهون المخزونة من خلال لولب اكسدة الاحماض الدهنية (الفصل العاشر) إلى اسيتيل مرافق انزيم أ . وهذا مثله مثل نواتج تحطيم الاحماض الأمينية يمكن تحويلها الى الأوكسالواسيتيت ومن ثم الى جلوكوز -١- فوسفات . وهذا بدوره قادر على بدء أية عملية من العمليات العديدة المشار اليها في الشكل (١٢-١٢) .

الفصل الثالث عشر

تنظيم الأيض

The Control of Metabolism

لقد مر ذكر العديد من آليات التنظيم البيوكيميائية في الفصول السابقة (انظر الجزء ٦-٩ وآليات التنظيم في الفهرس). وفي الفصل الحالي نعرض مراجعة عامة لبعض هذه الآليات، ونتناول بشيء من التفصيل تنظيم عملية التحليل الجلايكولي وتوليد الجلوكوز وحلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل وأيض الدهون.

١٣ - ١ أنواع آليات التنظيم (Types of control mechanism)

تم معظم التطور الهام في فهم تنظيم الأيض بعد عام ١٩٦٠، بيد أن الكثير الذي كتب من قبل يدل على الاهتمام العظيم الذي اثاره هذا الموضوع. ونكتفي هنا بالإشارة إلى بعض الملامح الرئيسية فقط.

يظهر الشكل (١-١٣) مساراً نظرياً يوضح الأنواع الرئيسية لآليات التنظيم. وتعتمد السرعة التي يعطي بها مسار ما المواد الناتجة على تزويده ببعض المواد المتفاعلة. ففي هذا المسار تعتمد التفاعلات ١ و ٣ على التزويد بـ A و J. إن نقصاً في أحدهما قد يبطيء أو يوقف تسلسل التفاعلات بمجملها. وبشكل مماثل، فإن توافر العامل المرافق أمر هام، فعلى سبيل المثال، يستطيع التفاعل (٦) الاستمرار

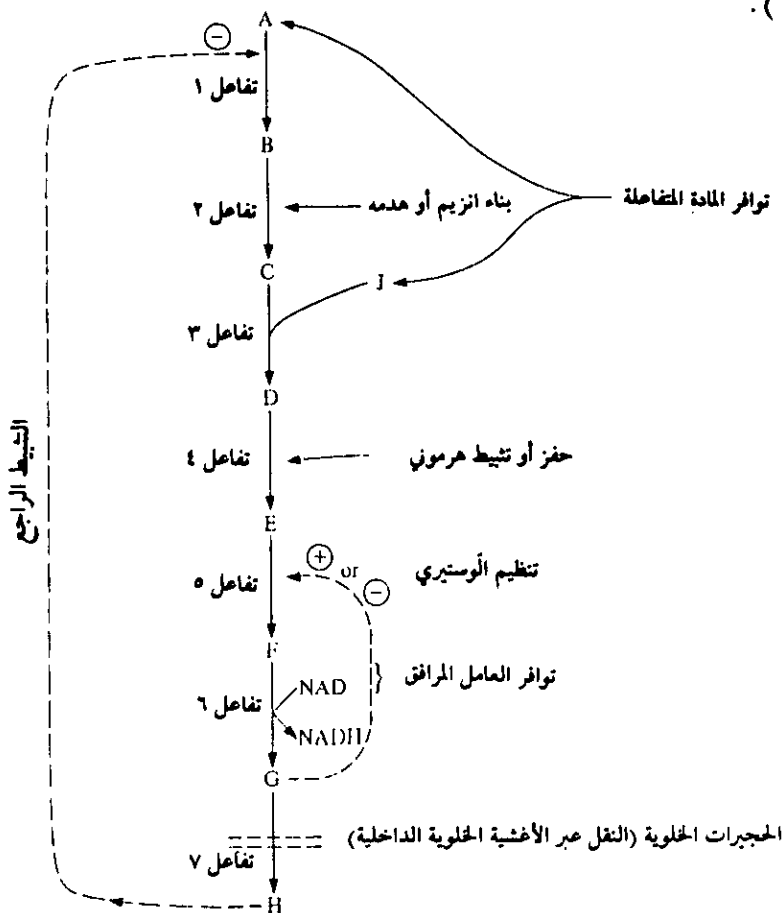
فقط اذا كانت النسبة $\frac{[NAD]}{[NADH]}$ ملائمة لتفاعل التأكسد والاختزال الحاصل .
وفي العديد من المسارات يمكن ممارسة التنظيم بتزويد ATP او ADP او مرافق انزيم
أ.

وهناك وسيلة هامة جداً للتنظيم ، ولا سيما في البكتيريا ، تتأثر بتنظيم كمية
الانزيم الموجود . فالتفاعل (٢) في الشكل (١٣-١) يُنظَّم بناء الانزيم أو هدمه أو
كليهما . ان ازدياد مستويات الانزيم قد تنتج من تنشيط بناء البروتين ، وبشكل مغاير
فقد يتم ابطاء التفاعل (٢) نتيجة التحلل البروتيني للانزيم بواسطة انزيمات البروتيز
الخلوية الداخلية او نتيجة نقصان النسبة التي يبنى بها الانزيم في الرايبوسومات
(الجزء ١٦-٦) .

ان تكوين الحجرات الخلوية (التفاعل ٧ في الشكل ١٣-١) اداة تنظيمية هامة
اخرى ، إذ تتوضع التفاعلات عادة في مناطق دون خلوية معينة (جدول ١-١) .
وكثيراً ما تُنظَّم المسارات بنسبة انتقال المواد الايضية من جزء الى جزء آخر في الخلية ،
(مثلا من السييتوسول الى الميتوكوندريون) او بدخول المواد الى الخلية من البيئة المحيطة
(الاجزاء ٩-١٢ و ١٠-١ و ١٠-٢) .

واخيرا فان تنشيط الانزيمات او تثبيطها هو وسيلة رئيسية للتنظيم ، وهو احد
الافكار الرئيسية في هذا الفصل . فالتفاعلات الانزيمية كثيرا ما يمكن تنشيطها او
تثبيطها بواسطة جزيئات صغيرة لا تكون بالضرورة المواد المتفاعلة المستخدمة بشكل
مباشر . فعلى سبيل المثال ، قد يتحد G في الشكل (١٣-١) مع الانزيم ٥ ليغيّر
تشكيله وبالتالي ليغيّر سرعته في الحفز . ويسمى مثل هذا التحوير بالتغيير الألوستيري
(allosteric alteration) (الجزء ٣-٩) . ومعنى هذا الاسم «شكل آخر» - ويحدث
التغيير الألوستيري عادة نتيجة تنظيم يتم بهادة غير المادة المتفاعلة وفي موقع غير ذلك

الموقع الذي تستطيع المادة المتفاعلة اشغاله . وإذا ما نشطت G نسبة أكبر من التفاعل فان هذا يدعى بالتنظيم الألوستيري الموجب (positive allosteric modulation) (كثيرا ما يرمز اليه بـ $\oplus$) . وبشكل مغاير، قد تكون G منظما ألوستيريا سالبا (يرمز لها بـ $\ominus$) إذ تبطيء في هذه الحالة التفاعل (٥) . والتشبيط الراجع (الجزء ٦-٩) هو مثال شائع على هذا . وهكذا فان تجمع H في الشكل (١-١٣) يبطيء التفاعل (١) حتى يمنع التحويل الزائد وغير المفيد من A الى H . وتحدث بعض الامثلة الهامة للتشبيط الراجع في بناء الاحماض الامينية وبناء البيورينات والبيريميدينات (الاجزاء ١٥-١٣ و ١٤-١٥) .



شكل ١- ١٣

مسار بيوكيميائي افتراضي يوضح آليات التنظيم المختلفة

ويرتبط بالتنظيم الألوستيري لنشاط الانزيم التحوير المتضمن للروابط المشتركة (covalent modification) في تركيب الانزيم . وهذا يشمل إما على تنشيط الانزيمات او على اخمادها بتكوين او كسر الروابط المشتركة . والمثال المألوف على ذلك تنشيط انزيم التريسين . يخترن انزيم التحلل البروتيني هذا في البنكرياس في شكل غير نشط يسمى بالتريسينوجين ، ويتم تنشيطه في الامعاء بكسر رابطة مشتركة مما يؤدي الى ازالة جزء من سلسلة الببتيد فيه ونتاج الانزيم الحر . وفي الفصل الحالي سيتم وصف امثلة عديدة هامة على التحوير المتضمن للروابط المشتركة وذلك نتيجة الفسفرة او ازالة الفسفرة (الجزء ١٣-٧) . وينظم عدد من الهرمونات المسارات البيوكيميائية من خلال هذه الآلية في الحيوانات الراقية .

١٣ - ٢ الانزيمات الألوستيرية (Allosteric enzymes)

يظهر الرسم البياني للسرعة الاولى للتفاعل (v) ضد تركيز المادة [S] لمعظم الانزيمات على شكل قطع زائد (الشكل ٦-٥) . وتظهر الانزيمات الالوستيرية عادة علاقة مختلفة اذ يكون شكل المنحنى شبيها بحرف S (sigmoid) . والتفسير الشائع لهذا هو ان للانزيم اكثر من موقع حفزي (catalytic site) واحد . وفي العديد من الحالات يحتوي الانزيم على عدة وحدات تحتية (subunits) لمعظمها مركز نشط لحفز التفاعل . ونتيجة ارتباط جزيء واحد بموقع حفزي ، يتغير شكل الوحدة التحتية قليلا ، الامر الذي يدخل تغييرا في المواقع الاخرى بحيث تصبح اكثر نشاطا . وتعرف هذه الظاهرة بالتعاونية (cooperativity) .

ومن المحتمل اجتواء معظم الانزيمات الالوستيرية - على مواقع منظمة (regulatory sites) او وحدات تحتية منظمة (regulatory subunits) ، متميزة عن المواقع الحفزية او الوحدات التحتية . وترتبط هذه المواقع المنظمة بشكل محدد مع المنظمات (modulators) وهي جزيئات صغيرة لا تدخل مباشرة في التفاعل الرئيسي للانزيم .

وقد تكون المواقع المنظمة أو الوحدات التحتية مثبطة أو قد يكون لها تأثير منشط. وتحتوي بعض الانزيمات على امثلة عديدة لكلا نوعي التنظيم بحيث يكون هناك منظمات موجبة واخرى سالبة لكل منها مواقعها المنظمة الخاصة.

تقلل المنظمات المثبطة نشاط الانزيم عند أي تركيز للمادة المتفاعلة. وتعتمد درجة التثبيط على تركيز المثبط. وعلى النقيض من ذلك، تزيد المنظمات الألوسثيرية الموجبة من نشاط الانزيم (شكل ١٣-٢). وتتم هذه التأثيرات على الغالب بفعل التغيرات التي تطرأ على شكل الانزيم بمجمله وبطريقة يتم فيها تنشيط المواقع الحفزية أو احمادها لدرجات متفاوتة. ولا تشكل معظم المنظمات، موجبة كانت ام سالبة، المواد المتفاعلة أو المواد الناتجة في التفاعل الرئيسي للانزيم وهي لذلك تدعى بالمنظمات المتغايرة (heterotropic modulators) غير انه في بعض الحالات، يكون المنظم مادة متفاعلة محتملة للانزيم بالرغم من اتحاده المتخصص مع الموقع التنظيمي. وتسمى مثل هذه بالمنظمات المتجانسة (homotropic modulators) وقد تكون منشطة أو مثبطة.

ينطبق هذا الوصف العام للانزيمات الألوسثيرية على معظم الامثلة. وتغير المنظمات القيمة الظاهرية لثابت ميكائيليس للانزيم بصورة فعالة، حيث تقلل المنظمات الموجبة قيمة ثابت ميكائيليس في حين تزيد المنظمات السالبة هذه القيمة (شكل ١٣-٢، أ). وهناك ايضا عدد قليل من الانزيمات التي يبدو ان المنظمات تغير قيمة السرعة القصوى (V_{max}) لها. (شكل ١٣-٢، ب).

وهناك خاصية هامة للانزيمات الألوسثيرية، ألا وهي حساسيتها للتغيرات في تراكيز المنظمات. وتعمل هذه التغيرات كمؤشر لتوجيه الحاجة الى زيادة أو نقصان سرعة التفاعل المحفوز حتى تنظم كامل المسار البيوكيميائي الذي يشترك فيه

الانزيم . وتوضّح الأجزاء التالية كيف تنظّم المنظّمات الالّوستيرية العديد من المسارات الهامة . وينصح القارئ بمراجعة المواضيع في الفصول ٨ الى ١٢ قبل التطرق الى هذه الاجزاء بالتفصيل .

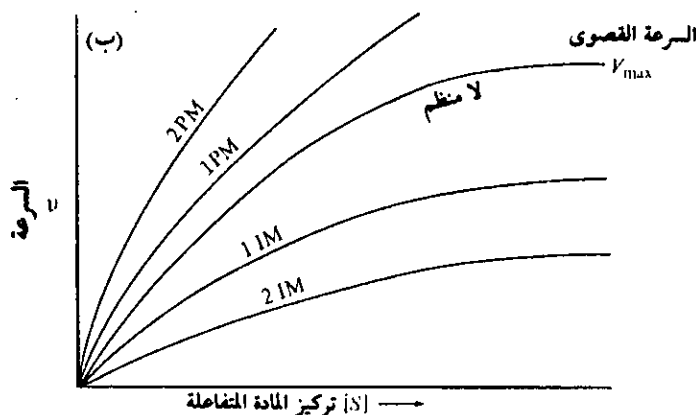
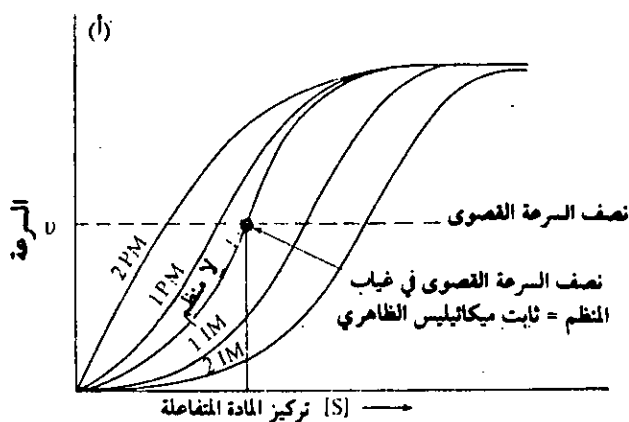
١٣ - ٣ تنظيم عملية التحليل الجلايكولي (Control of glycolysis)

الغرض الرئيسي من تحويل الجلوكوز الى الاسيتيل مرافق انزيم أ بواسطة مسار عملية التحليل الجلايكولي ، والاكسدة اللاحقة لمجموعات الاسيتيل الى ثاني اكسيد الكربون بواسطة حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل ، الغرض هو توليد ATP لتسيير العديد من العمليات المستهلكة للطاقة في الخلية (الفصلان الثامن والعاشر) . وهناك تنظيم دقيق في معظم الخلايا يضمن ان هذه المسارات تعمل بنسب كافية للحفاظ على المستوى المطلوب من ATP فقط . ويتم هذا التنظيم في معظمه من خلال جزيئات صغيرة تعمل كمنظمات الّوستيرية . ومن بينها بعض المواد الايضية الشائعة كالستريت والجلوكوز - ٦ - فوسفات ، والفركتوز ثنائي الفوسفات ، والاسيتيل مرافق انزيم أ ، ومركبات فوسفات الادينوسين . وتحاول الخلايا بشكل عام الحفاظ على النسبة :

$$\frac{[ATP]}{[ADP] + [AMP]}$$

فوق حوالي ال ٥٠ . فاذا ما استهلك ال ATP وتحول الى ADP ، فإن أيض الخلية يتنشط لإنتاج المزيد من ATP . ويحدث هذا على سبيل المثال في خلايا العضلات اثناء القيام بعملية الانقباض ، وفي الخلايا التي تقوم ببناء البروتين ، اذ تحتاج كلتا العمليتين الى تزويدها بقدر كبير من الطاقة . ومن ناحية اخرى ، ففي الخلايا المسترخية التي تمتاز بنسبة استخدام قليلة لـ ATP

تنخفض عملية التحليل الجلايكولي او حتى تنعكس (عملية توليد الجلوكون) لتمنع الاستخدام غير المجدي للطاقة .



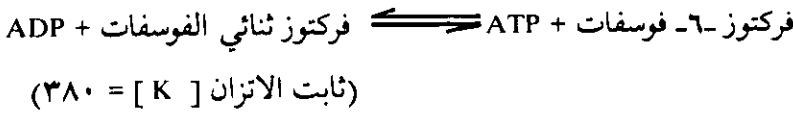
شكل ١٣ - ٢

العلاقات بين السرعة الابتدائية لتفاعلات الانزيم وتركيز المادة المتفاعلة للانزيمات الألوسستيرية . PM منظم موجب ، 2PM ضعفا تركيز PM ، IM منظم سالب ، 2IM ضعفا التركيز (أ) للانزيمات التي تظهر تغيراً في ثابت ميكائيليس الظاهري و(ب) للانزيمات التي تظهر تغيراً في السرعة القصوى (V_{max}) .

اثناء تحويل الجلوكوز بعملية التحليل الجلايكولي الى البيروفيت ، يوجد دليل متزايد على ان معظم التفاعلات تقترب من الاتزان باستثناء ثلاثة تفاعلات واضحة .

وهذه التفاعلات تعتبر نوابض (محددات خطوات) (pacemakers) المسار ويمكن زيادة سرعتها او ابطاؤها حسب الطلب. والتفاعلات هي تلك المحفوظة بانزيمات هكسوكاينيز (hexokinase)، وفوسفو فركتوكاينيز (phosphofructokinase)، وبيروفيت كاينيز (pyruvate kinase). ولما كانت التفاعلات الاخرى عكسية بشكل حر الى حد ما وتعتمد سرعتها واتجاهها على تراكيز موادها المتفاعلة فقط، فان النوابض هذه هي التي تحدد النسبة الاجمالية لايض الجلوكوز بواسطة المسار.

وهناك دلائل ثلاثة رئيسية تدعو الى الاعتقاد بان الانزيمات الثلاث هي نوابض التحليل الجلايكولي. وتعتمد الدلالة الاولى على حقيقة ان كلا منها يظهر نشاطا اقل نسبيا خارج جسم الكائن الحي (*in vitro*) بالمقارنة مع الانزيمات الاخرى لعملية التحليل الجلايكولي. وبشكل واضح، تتحدد السرعة الاجمالية للمسار بسرعة التفاعل الاكثر بطأً. والدلالة الثانية هي ان نسب فعل الكتلة لهذه الانزيمات بعيدة عن الاتزان داخل جسم الكائن الحي او في الانسجة المشبعة بالسائل (*perfused tissues*). ويمكن توضيح هذا، اذا ما اخذنا انزيم الفوسفو فركتوكاينيز كمثال، وهو يحفز التفاعل:



وبتجميد الانسجة الحيوانية المشبعة بالسائل بسرعة الى درجة حرارة - ٨٠°م باستخدام النيتروجين السائل، وتحليل المواد المتفاعلة والمواد الناتجة (او ما يسمى بتقنية الربط التجمدي) (*freeze clamp technique*) يمكن الحصول على دلالة للتراكيز كما كانت في الخلايا المؤدية لوظائفها. ويمكن حساب نسبة فعل الكتلة للتفاعل من العلاقة:

[فركتوز ثنائي الفوسفات] [ADP]

[فركتوز -٦- فوسفات] [ATP]

وفي عدد من الانسجة تم الحصول على قيم تتراوح بين ٠.٣ و ٠.٧ موصّحة بان التفاعل في الخلية بعيد عن حالة الاتزان (حيث يجب ان تكون النسبة ٣٨٠). وبالنسبة للانزيمات التي لا يعتقد بكونها نوابض عملية التحليل الجلايكولي فان نسب فعل الكتلة تقترب الى حد ما من ثوابت الاتزان.

والدلالة الثالثة هي ان الانزيمات الألوستيرية تبدي نشاطا متنوعا يعتمد على الظروف الايضية. وباستخدام انزيم الفوسفوفركتوكاينيز ثنائية كمثال، تمّ ايضاح ان زيادة نسبة التحليل الجلايكولي لعضلة القلب او الحجاب الحاجز في الجرذ بنقصان الاكسجين (الانوكسيا) يؤدي الى نقصان في تركيز المادة المتفاعلة فركتوز -٦- فوسفات. وهذا يدل على ان الانزيم كان بالضرورة يعمل بشكل اسرع تحت ظروف الانوكسيا لان نسبة التحليل الجلايكولي كانت اكبر بالرغم من النقصان في تركيز المادة المتفاعلة للانزيم. وبالنسبة للانزيمات التي تعتمد نسبة حفزها على تركيز المواد المتفاعلة فقط، فان نقصا في تركيز المادة المتفاعلة يؤدي في العادة الى تفاعل ابطأ.

وستتناول الان بمزيد من التفصيل كيف تنظم نشاطات النوابض الثلاث في عملية التحليل الجلايكولي نسبة عملية التحليل الجلايكولي. ويحتمل ان تكون اهم نقطة في التنظيم هي تلك الخطوة المحفزة بانزيم فوسفوفركتوكاينيز. وثمة مظهر ملفت للنظر في الانزيم، وهو انه يثبّط بتركيز من ATP فوق مستوى مثالي معين. ويحتوي الانزيم على مواقع لربط ATP غير تلك المشاركة في التفاعل المحفوز، ويؤدي ارتباط ATP بهذه المواقع الى ابطاء نشاط الانزيم، وهذا مثال على عمل ATP كمنظم الوستيري سالب غير ان هذا التأثير يقل بالتركيز العالية للادينوسين احادي الفوسفات (AMP) (شكل ١٣-٣، أ).

ان زيادة نشاط الانزيم بفعل AMP وتثبيطه بفعل ATP يربط نسبة التفاعل بشكل مباشر مع احتياجات الطاقة في الخلية. وفي العديد من الخلايا فان من المحتمل ان ازدياداً في تراكيز AMP بدلاً من نقصان تركيز ATP هو الامر الأهم في تنشيط بناء الفركتوز ثنائي الفوسفات. وعلى سبيل المثال، تبدي العضلات الهيكلية النشطة بالانقباض اختزالاً لا يكاد يذكر في محتواها من ATP. ويعود السبب في ذلك لوجود تفاعلين على الأقل يحافظان على مستوى ATP كلاً استهلك:

أ (كريباتين ~ فوسفات + ADP = كريباتين + ATP (انظر الجزء ٢٠-٤)

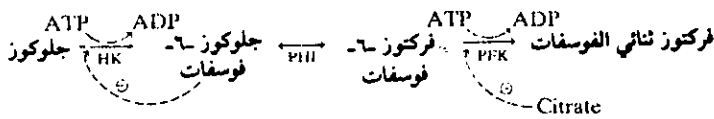
ب) جزيثان ATP + AMP = ADP

ويحفز التفاعل الثاني انزيم ادينيلات كينيز (adenylate kinase) ولا يوجد في خلايا العضلات فقط، بل في جميع الخلايا حقيقية النواة (eukaryotes) تقريباً. وهو يضمن انه عندما يتكون ADP، فان بعضاً منه يخزن على شكل ATP بينما تكون البقية الباقية على شكل AMP، وتستطيع حفز انزيم فوسفو فركتوكاينيز ونسبة حدوث عملية التحليل الجلايكولي. وهذا هو اساس 'تأثير باستور' (Pasteur effect) حيث يزداد حدوث التخمر الكحولي في الخميرة تحت الظروف اللاهوائية.

وبالإضافة الى AMP، يعمل الستريت ايضاً كمنظم لانزيم فوسفو فركتوكاينيز، غير ان له تأثيراً معاكساً لـ AMP لأنه منظم الأستيري سالب (شكل ١٣-٣، ب). ان التراكيز العالية للستريت في الخلية تقلل من السرعة الانزيمية للتفاعل، مما يبطيء مسار عملية التحليل الجلايكولي بأكمله. وعندما تعمل عملية التحليل الجلايكولي (او هدم الاحماض الدهنية) بشكل اسرع من ذلك المطلوب لانجاز متطلبات الطاقة في الخلية، فان الستريت يميل الى التجمع في

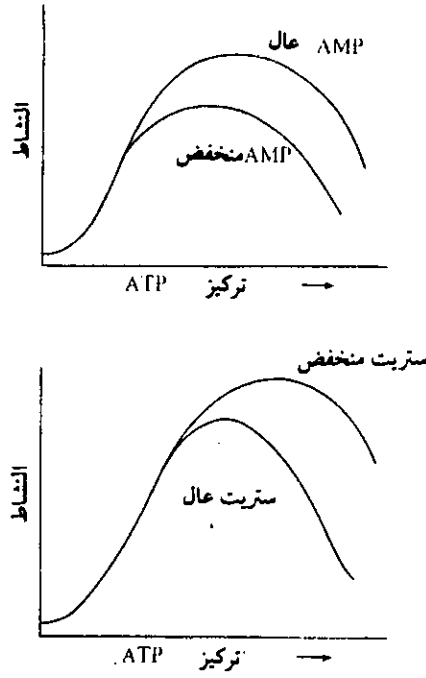
الميتوكوندريونات كنتيجة لتكثيف الاستيل مرافق انزيم أ مع الاوكسالواسيتيت (الجزء ٩-٢). ويترك بعض الستريت الميتوكوندريونات كما هو مشار اليه في الشكل ١٠-٤، وعندما يصل الى السيتوسول فانه يبطيء التفاعل المحفوز بواسطة انزيم الفوسفو فركتوكاينيز (شكل ١٣-٤).

واذا ما رجعنا الآن الى تنظيم تفاعل انزيم هكسوكاينيز لعملية التحليل الجللايكولي نجد - عند هذه النقطة - ان التنظيم ايسط من ذلك لتفاعل انزيم الفوسفو فركتوكاينيز. ويثبط انزيم هكسوكاينيز بالتراكيز العالية لمادته الناتجة، اي بالجلوكوز -٦- فوسفات. ان اهمية انزيم الهكسوكاينيز كمنظم لعملية التحليل الجللايكولي تبدو ثانوية بالنسبة لتلك التي لانزيم فوسفو فركتوكاينيز. وعندما ينخفض نشاط الانزيم الاخير، وربما بواسطة زيادة تركيز الستريت، يحدث ازدياد في مستوى الفركتوز -٦- فوسفات. وهذا يتحول بسهولة الى جلوكوز -٦- فوسفات بواسطة تفاعل انزيم فوسفو هكسوايزومريز (phosphohexoisomerase) (شكل ١١-٢). وكلما ازداد تركيز جلوكوز -٦- فوسفات فانه يبطيء تفاعل هكسوكاينيز مما يمنع أي تجمع اضافي للهكسوزفوسفات في الخلية :



حيث HK تمثل انزيم هكسوكاينيز و PHI انزيم فوسفو هكسوايزومريز و PFK انزيم فوسفو فركتوكاينيز. ان تنظيم نشاط انزيمي الكاينيز مجتمعين ينظم نسبة تكوين الفركتوز ثنائي الفوسفات في العديد من الخلايا وهذا يحدد نسبة التفاعلات اللاحقة لعملية التحليل الجللايكولي.

وتبدي خلايا كبد الثدييات استثناء هاماً لهذه القاعدة ملفتا للنظر فهي تحتاج لفسفرة الجلوكوز حتى عند تثبيط عملية التحليل الجللايكولي. فعندما يصل الجلوكوز



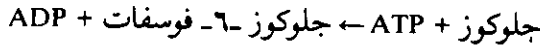
شكل ١٣- ٣

تأثير المنظمات الألوسثيرية على نشاط انزيم فوسفو فركتوكاينيز

أ (تأثير مستويات AMP العالية والمنخفضة .

ب) تأثير تراكيز الستريت العالية والمنخفضة .

الى خلايا الكبد من الامعاء فانه يجب ان يتعرض لفسفرة قبل تحويله الى الجللايكوجين (الجزء ١٢-٢) وتحتوي خلايا الكبد على انزيم الجلوكوكاينيز (glucokinase) الذي يتطابق تفاعله بشكل سطحي مع ذلك التفاعل الذي يحفز انزيم هكسوكاينيز.



وغالبا لا يتم ابطاء تفاعل هذا الانزيم بتجمع الجلوكوز-٦-فوسفات وهو لذلك قادر على العمل حتى عندما يثبط انزيم فوسفو فركتوكاينيز بشدة .

والانزيم الثالث، والذي نعرف القليل عنه كسابض لعملية التحليل الجللايكولي، هو انزيم البيروفيت كاينيز (pyruvate kinase) . ويتم تنشيط هذا

الانزيم في خلايا الكبد بواسطة الفركتوز ثنائي الفوسفات ، وهكذا فان زيادة التركيز الخلوي للمادة الناتجة في المرحلة الاولى لعملية التحليل الجلايكولي تؤدي الى زيادة في سرعة المرحلة الرابعة (شكل ١١-٥). وكذلك فان الانزيم ينشط بزيادة نسبة $\frac{[AMP]}{[ATP]}$ حيث يعمل كل من ATP و AMP كمنظمات ألّوستيرية منفردة - حيث يشبط ATP التفاعل في حين يحفز AMP . وفي الخلايا النباتية - وليس الخلايا الحيوانية على سبيل الاحتمال - يشبط الستريت هذا الانزيم . وهذا يعطي مثالا على صورة عامة لآليات التنظيم . ان محددات الخطوات الرئيسية في المسارات البيوكيميائية هي عادة نفس الانزيمات في كائنات حية غير مرتبطة مع بعضها، ومع ذلك فانه كثيرا ما تتفاوت المنظمات الألّوستيرية وطريقة عملها.

١٣ - ٤ تنظيم التفاعلات في الميتوكوندريونات

(Control of reactions in the mitochondria)

يتأثر مصير البيروفيت بالتنظيم الأيضي الذي يعتمد على نوع الكائن الحي وتوافر الاكسجين (الجزء ١١-٨). فتحت الظروف اللاهوائية يختزل البيروفيت الى لاكتيت في سيتوسول الخلايا الحيوانية حتى يمكن NADH الناتج في تفاعل انزيم فوسفو جليسرالديهيد دي هيدروجينيز من الأكسدة ثانية . وبدوان نسبة $\frac{[NAD^+]}{[NADH]}$ في السيتوسول تحدّد بشكل رئيسي ما اذا كان اللاكتيت سيتكون او ما اذا كان حامض البيروفيك سيتعرّض الى ازالة مجموعة كربوكسيل في الميتوكوندريون ليكوّن الاسيتيل مرافق انزيم أ . وعندما يكون الاكسجين متوافرا فان نسبة شكلي مرافق الانزيم في السيتوسول تقارب حوالي ١٠٠٠ . وهذا يمكن التفاعل المعتمد على NAD^+ والمحفوز بانزيم فوسفو جليسرالديهيد دي هيدروجينيز لأن يسير باتجاه البناء الصافي لـ ١، ٣ - ثنائي فوسفوجليسيريت (1, 3-diphosphoglycerate) . ان نقصانا في النسبة (أي زيادة في الكمية النسبية لـ NADH) سوف يبطيء التفاعل وبالتالي يقلّل سرعة مسار

عملية التحليل الجلايكولي بمجملها. وكما لاحظنا، فانه يمكن تجنب هذا الامر بتدخل تفاعل انزيم اللاكتيت دي هيدروجينيز (الجزء ١١-٩).

ان انزيم البيروفيت دي هيدروجينيز (pyruvate dehydrogenase) هو معقد الانزيم الرئيسي الذي يربط عملية التحليل الجلايكولي مع حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل. ونظرا لوجود هذا الانزيم في الميتوكوندريونات وعمله كجسر بين نظام التحليل الجلايكولي في السيتوسول وايض الميتوكوندريونات (الجزء ١١-٨)، فانه نوع الانزيم الذي يتوقع الفرد تعرضه للتنظيم الأيضي. انه يشبث ألوستيريا بقوة بالتراكيز العالية للاستيل مرافق انزيم أ، ويمكن منع هذا التثبيط بوجود مرافق انزيم أ الحر. وهكذا، ينشط مرافق الانزيم الحر تكوين الاستيل مرافق انزيم أ غير ان تجمع الاستيل مرافق انزيم أ الناتج من عملية التحليل الجلايكولي او هدم الاحماض الدهنية يشبث الانزيم وبذلك يمنع ازالة مجموعة الكربوكسيل الاضافية من البيروفيت. وهذا يعطي الحرية لأي بيروفيت زائد ليتحول الى جلوكون في عملية توليد الجلوكوز (الجزء ١٣-٥).

ان تفاصيل تنظيم التفاعلات المفردة في حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل ما زالت تفتقر الى الفهم. ومع انه يمكن ادخال اي من احماض حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل في النظام (الجزء ٩-١٠)، فان الاستيل مرافق انزيم أ هو في العادة المادة المتفاعلة الأولية الاساسية. ولما كان التزويد بالاستيل مرافق انزيم أ يتحدد على الاكثر بنسبة (أ) عملية التحليل الجلايكولي و(ب) اكسدة الاحماض الدهنية فان حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل تنظم الى حد كبير بنشاط هذين المسارين. وعلاوة على ذلك، فان حالة الاكسدة والاختزال لـ NAD هامة ايضا. وتحت الظروف الهوائية عادة تكون نسبة $\frac{NAD}{NADH}$ في الميتوكوندريونات تقارب ٨. وهذا يزودنا

بمرفاق انزيم مؤكسد كاف لعمل انزيمات الاكسدة والاختزال المرتبطة بـ NAD (NAD-linked oxidoreductases) التي تدخل في حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل وفي اكسدة الاحماض الدهنية، كما انها تزودنا بكمية كافية من NADH للحفاظ على نسبة ثابتة من الفسفرة التأكسدية. وتحت الظروف اللاهوائية، كثيرا ما تنقص النسبة عندما لا يستمر NADH بالتأكسد بواسطة جسيمات نقل الالكترن، الامر الذي يؤدي الى إبطاء نسبة العديد من تفاعلات انزيمات الادي هيدروجينيز في الميتوكوندريونات. واخيرا، فان تركيز ADP ذو اهمية، فكلما ازداد تركيز ADP في الميتوكوندريون تحت الظروف الهوائية، تنتشط الفسفرة التأكسدية (الجزء ٨-٩) ويتحول المزيد من NADH الى NAD^+ . وهذا بدوره ينشط زيادة في نسبة التفاعلات المختلفة المحفوزة بانزيمات الادي هيدروجينيز.

ولقد تمّ ذكر واسع النطاق لانزيمين فقط من انزيمات حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل كمنظمين محتملين (شكل ١٣-٤). واكثرهما اهمية، هو اول مكونات الحلقة، الانزيم الباني للستريت (citrate synthase). ويثبّط هذا الانزيم في الحيوانات والنباتات الراقية بالتراكيز العالية لـ ATP، في حين يثبّط هذا الانزيم في العديد من انواع البدائيات (على سبيل المثال أ. كولاي *E. coli* ورود وبسيد وموناس *Rhodopseudomonas*) بالنسبة العالية لـ $\frac{[NADH]}{[NAD^+]}$ وهكذا، فان نفس الانزيم ينظم الوستيريا بواسطة مواد مختلفة في كائنات حية مختلفة، غير ان النتيجة الاجمالية متشابهة. ان التراكيز العالية من ATP (او NADH) تشير الى انه يجب ابطاء الحلقة. وعلى العكس من ذلك، فان زيادة في مستويات ADP (او NAD^+) على حساب ATP (او NADH) تزيد من نسبة تكوين الستريت، وهكذا فانها تنشط الحلقة.

وقد يكون انزيم ايزوستريت دي هيدروجينيز المرتبط بـ NAD، محدّد خطوة في حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل. وينتشط هذا الانزيم خارج جسم الكائن

الحي بواسطة ADP والستريت، غير انه يثبط بالمستويات العالية من ATP او NADH وهكذا، قد تبطيء النسبة العالية من $\frac{[ATP]}{[ADP]}$ هذه الخطوة في الحلقة، وهي استجابة ملائمة لحقيقة ان الوظيفة الرئيسية للحلقة هي انتاج NADH لتمكين الفسفرة التأكسدية من الحدوث. ولكن تبرز هنا صعوبات، اذ لا يتضح دائما مدى امكانية تطبيق المشاهدات التي تجري على الانزيمات خارج جسم الكائن الحي على التفاعلات التي تحدث في الخلايا الحية. وعلاوة على ذلك، يوجد انزيمان من الازيوسترت دي هيدروجينيز في الميتوكوندريونات (الجزء ٩-٥). وبخلاف الانزيم المرتبط بـ NAD، فان انزيم ايزوسترت دي هيدروجينيز المعتمد على NADP لا يعد بانّه منظّم ألوستيريا. وهكذا، فانه حتى لو ثبط الانزيم المرتبط بـ NAD، فانه يمكن ان نتصور استمرار حدوث التفاعل محفوزا بالانزيم الآخر.

١٣ - ٥ تنظيم عملية توليد الجلوكوز

(Control of gluconeogenesis)

يرتبط تنظيم عملية توليد الجلوكوز ارتباطا وثيقا مع تنظيم عملية التحليل الجلايكولي، ففي الاوقات التي يتوجب فيها البناء الصافي للجلوكوز من البيروفيت، فانه من الملائم بشكل واضح ان يتم ابطاء او ايقاف التسلسل المعاكس، الا وهو عملية التحليل الجلايكولي. ويبدو هذا واضحا بشكل خاص عندما نتذكر ان العديد من الانزيمات تدخل في كلتا العمليتين. وفي ابسط الحالات لبناء الجلوكوز تقفل الخلية تلك التفاعلات الفريدة لعملية التحليل الجلايكولي، وتشرع في التفاعلات المقتصرة على مسار توليد الجلوكوز. ومن ناحية عملية، فان هذا قد لا يكون دقيقا في الواقع كما يبدو لاول وهلة. وقد لوحظ ان لنسيجي الثدييات (الكبد والكلية) القادرين وحدهما على انجاز هذين المسارين احتمال حدوث عمليتي التحليل الجلايكولي وتوليد الجلوكوز بشكل متزامن احيانا.

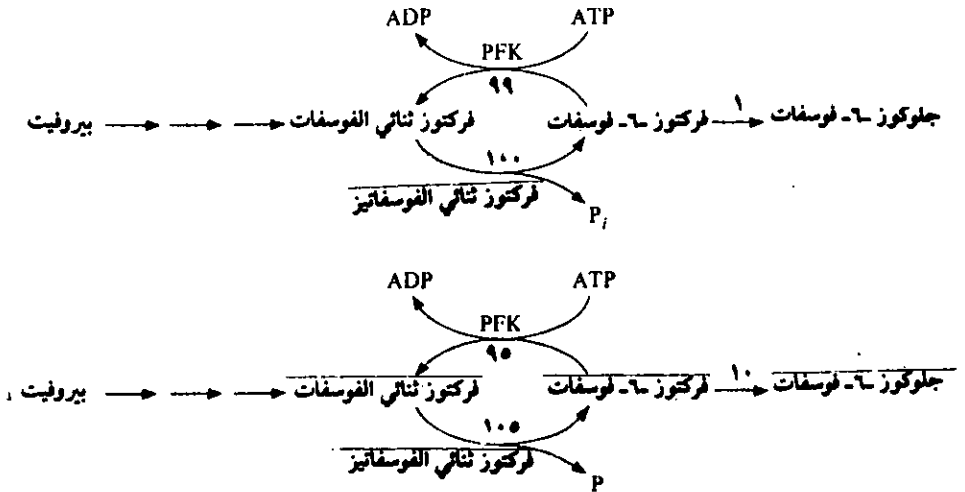
ان النوايض الرئيسية في عملية توليد الجلوكوز هي تلك التفاعلات التي تختلف فيها عمليتا التحليل الجلايكولي وتوليد الجلوكوز اختلافا بينا . وهذه هي : (أ) تحويل البيروفيت الى فوسفواينول بيروفيت و(ب) ازالة مجموعة الفوسفات من الفركتوز ثنائي الفوسفات لانتاج الفركتوز-٦- فوسفات (شكل ١٢-٧).

وسوف نتذكر انه من اجل تحويل حامض البيروفيك الى فوسفواينول بيروفيت نحتاج الى انزيمين، الاول منها يسمى انزيم بيروفيت كربوكسيليز (pyruvate carboxylase) ويحول البيروفيت الى الاوكسالواسيتيت (الجزء ١٢-٤). وهو انزيم الّوسيري يتنظم نشاطه ايجابيا بواسطة الاسيتيل مرافق انزيم أ وسلبيا بواسطة ADP . ان المستويات العالية من الاسيتيل مرافق انزيم أ لتنشيط انزيم بيروفيت كربوكسيليز تمثل اداة جيدة لتضمن انه عندما تتلقى حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل في الميتوكوندريونات تزويدا جيدا من هذه المادة الايضية، وربما بسبب هدم الاحماض الدهنية، فانه يزداد حدوث عملية توليد الجلوكوز. وهكذا يسمح هدم الدهون بناء الجلوكوز بشكل غير مباشر. وبشكل مماثل، عندما تكون نسبة $\frac{[ATP]}{[ADP]}$ في الخلية عالية تكون الحاجة اقل لهدم الجلوكوز، وينشط الانزيم ليبدأ عملية بناء الجلوكوز، وبصورة دقيقة فان انزيم عملية التحليل الجلايكولي المعاكس والمسمى بانزيم بيروفيت كاينيز يثبط في نفس الوقت بسبب ارتفاع تركيز ATP (شكل ١٣-٤).

ان النابض الرئيسي الآخر لعملية توليد الجلوكوز هو انزيم الفركتوز ثنائي الفوسفات فوسفاتيز (fructose diphosphate phosphatase) الذي يثبط بقوة بفعل AMP . وهكذا، فعندما يكون محتوى الخلية من AMP عاليا، وهناك حاجة للسماح بهدم الجلوكوز يثبط الانزيم الداخل في حفز بناء الجلوكوز. ومرة اخرى،

وبصورة دقيقة، يتنشط انزيم التحليل الجلايكولي المطابق المسمى الفوسفو
فركتوكاينيز (phosphofructokiase) في نفس الوقت وب نفس المنظم هذا.

ولقد ذكر أ. نيوشولم (E. Newsholm) ان التفاعلات المحفوظة بهذين الانزيمين
تشكل حلقة مادة متفاعلة (substrate cycle) تمثل اداة حساسة جدا لتنظيم عمليتي
التحليل الجلايكولي وتوليد الجلوكوز. ان زيادة قليلة في نشاط انزيم واحد ودرجة
قليلة من التثبيط في الانزيم الآخر، يمكن ان ينتج عنها تغيرات كبيرة مذهشة في
السرعة الاجمالية للتفاعل (شكل ١٣-٥). ان حلقات المادة المتفاعلة من هذا النوع



شكل ١٣ - ٥

كيف تستطيع التغيرات البسيطة في انشطة الانزيمات الحافزة لحلقة المادة
المتفاعلة ان تغير بشكل كبير مقدار المادة الناتجة المتكونة. وتعزى القيم الاولى
الاعتباطية الى نشاطين انزيمين. ان زيادة ٥٪ لنشاط انزيم الفركتوز ثنائي
الفوسفات فوسفاتيز (FDP - ase) وانخفاض مشابه في نشاط انزيم الفوسفو
فركتوكاينيز (PFK) قد تؤدي الى زيادة تقدر بعشرة امثال في نسبة بناء الفركتوز-٦-
فوسفات.

كانت تعد في وقت ما سببا للهدر، بمعنى انه اذا كان الفركتوز -٦- فوسفات والفركتوز ثنائي الفوسفات يتعرضان باستمرار الى تحويل متبادل فان النتيجة النهائية الوحيدة ستكون تحطيم ATP الى ADP وقد كانت تسمى احيانا «الحلقات العقيمة» "futile cycles" والاتجاه الان هو اعتبار هذه الحلقات ابعد ما تكون عن العقم، وانها تزود في الواقع آلية هامة للتنظيم. ان التغيرات البسيطة في نشاط الانزيمات والناجمة عن المنظمات الألوستيرية قد يكون لها آثار عميقة. وتتضمن الحلقات المحتملة الاخرى من هذا النوع على تفاعلات التحول المتبادل بين البيروفيت وفوسفو اينول بيروفيت، والتفاعلات المحفزة بانزيمات هكسوكاينيز وجلوكوز -٦- فوسفاتيز (الشكل ١٣-٤).

١٣ - ٦ التنظيم الهرموني للابيض (Hormonal control of metabolism)

في الاجزاء السابقة من هذا الفصل اخذنا بعين الاعتبار امثلة للتنظيم الابيض تعتمد بشكل اساسي على التأثيرات الألوستيرية للجزيئات الصغيرة على نشاط الانزيم. ويعتقد ان المبادئ العامة المتضمنة، وليس بالضرورة التفاصيل الخاصة، يمكن تطبيقها على جميع الكائنات الحية.

وفي الحيوانات الراقية، هناك شكل آخر من التنظيم الابيض الا وهو التنظيم الهرموني الذي يعلو على التنظيم الألوستيري. ان تطور الحيوانات العديدة الخلايا البالغة التعقيد يتطلب تناسقا بين ايض الخلايا في الجسم بحيث تنظم اعمال الانسجة المتخصصة بيوكيميائيا لتخدم احتياجات الجسم بمجمله.

تشتمل الثدييات على عدة دزينات من الهرمونات والتي يحتمل ان تنتج جميعها تأثيرات متخصصة، بمستقبلاتها او الاعضاء المستهدفة من خلال تغيرات في

الوظائف البيوكيميائية. وسوف نركز الانتباه بشكل رئيسي هنا على هرمونات الانسولين (insulin) والجلوكاجون (glucagon) والادرينالين (adrenalin) لان اعمال هذه الهرمونات يرتبط بشكل وثيق مع آليات التنظيم التي تم وصفها في هذا الفصل. وقبل ان نتطرق لاعمالها بالتفصيل، قد يكون من المفيد ان نذكر لمحة مختصرة عن الدور الذي تلعبه في تنظيم الايض بشكل عام.

فمن ناحية تاريخية، تم اعتبار الانسولين والجلوكاجون مرتبطين بالدرجة الاولى مع تنظيم تركيز الجلوكوز في الدم. فبعد هضم وجبة كربوهيدراتية وامتصاصها، يرتفع تركيز الجلوكوز في الدم من مستوى الصيام البالغ حوالي 5 ملليمولار (5mM) الى مثلي او حتى ثلاثة امثال هذه القيمة. وفي العادة فان هذه الحالة لزيادة السكر في الدم (hyperglycaemia) تنشّط خلايا خاصة في البنكرياس تسمى خلايا بيتا (β-cells) تنشّط خلايا خاصة لافراز الانسولين، وهو بروتين صغير يعمل كهرمون (شكل 3-6). وهذا يمر بواسطة الدورة الدموية الى الكبد والعضلات لينشط هذه الاعضاء حتى تزيد من امتصاصها للجلوكوز، وتحويل الجلوكوز الى الجلايكوجين، وبالتالي، يستطيع الجسم الاعتماد على هذه المخزونات من الجلايكوجين للتزويد بالطاقة بين الوجبات واثناء الصيام. وبحسب عدد من الاعضاء - وخاصة الدماغ والقلب والخصية، الى تزويد مستمر بالجلوكوز، وعندما ينخفض تركيز الجلوكوز في الدم دون المستوى العادي ينشط هرمون الجلوكاجون (جنباً الى جنب مع الادرينالين في الحالات التي تستدعي ذلك) لتحطيم الجلايكوجين. وهذا يمكن الجلوكوز من المرور الى الدم مما يعمل على حفظ تركيزه هناك.

ويفرز الجلوكاجون نوعاً آخر من خلايا البنكرياس تسمى بخلايا الفا (α - Cells) وذلك استجابة لتركيز الجلوكوز المنخفض في الدم (نقص السكر في).

الدم). (hypoglycaemia) ، وهو بروتين صغير يحتوي على جذور تسعة وعشرين حامضاً أمينياً. ويوضح الشكل (٩-١٥) تركيب الأدرينالين، إذ من الواضح أنه ليس ببتيدياً، وتفرزه خلايا نخاع الغدة الكظرية (adrenal medulla) وبصفة خاصة في حالة الاستجابة للهروب، إذ أنه جزء من الاستجابة لعملية الكرّ والفرّ (fright and flight). وهكذا، فعندما يحتاج حيوان للهروب من الافتراس، يفرز الأدرينالين في الدم. ومن بين تأثيراته العديدة زيادة تركيز الجلوكوز في الدم وتنشيط عملية التحليل الجلايكولي في العضلات. وتمكن هذه التغيرات إنتاج ATP إضافي ليستخدم في حركة العضلات عندما يحاول الحيوان الهروب من المخاطر.

١٣ - ٧ التنظيم الهرموني لبناء الجلايكوجين وتحطمه

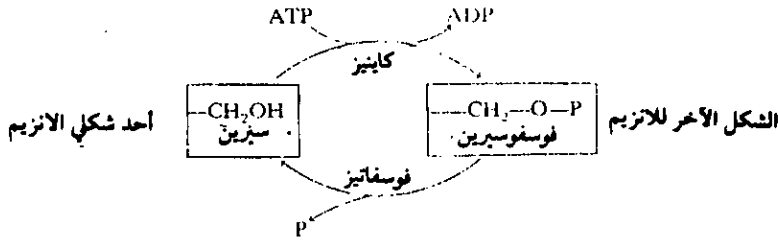
(Hormonal control of glycogen synthesis and breakdown)

ينشط الأنسولين امتصاص الجلوكوز بواسطة خلايا العضلات ويسمح ببناء الجلايكوجين في خلايا كل من الكبد والعضلات. كما أنه ينشط خزن الدهون في النسيج الدهني ويحث بناء البروتين، فيما يقلل من هدم الأحماض الأمينية.

وعلى العكس من ذلك، ينشط الجلوكاجون هدم الجلايكوجين في خلايا الكبد وانطلاق الجلوكوز من هذه الخلايا إلى الدم. وبشكل أكثر تخصصاً، يؤثر الأدرينالين في خلايا العضلات، بحيث يحث هدم الجلايكوجين وينشط عملية التحليل الجلايكولي هناك. ولقد تم الآن إدراك معظم هذه التأثيرات في أنها تنتج عن عملية معقدة للغاية تسمى بالتحويل المتضمن للروابط المشتركة في الانزيمات (covalent modification of enzymes).

يوجد العديد من الانزيمات في شكلين رئيسيين نسميهما بالشكلين أ و ب (a and b). والشكل أ هو الانزيم النشط في حين يكون الشكل ب الانزيم غير

النشط او الاقل نشاطا بالمقارنة مع الشكل أ. ان التنظيم الهرموني لتفاعل يحفزه انزيم من هذا النوع يجري بتنظيم المقادير النسبية لشكلي الانزيم. وفي معظم الحالات التي تمت دراستها حتى الآن، يعزى الفرق بين الشكليين أ وب لوجود او غياب فوسفات مرتبطة برابطة مشتركة (covalently bound phosphate). ولاحدى شكلي الانزيم مجموعة هيدروكسيل حرة على جذر سيرين في حين تشكل المجموعة في الشكل الآخر استرا مع الفوسفات. ومن ناحية فسيولوجية، ينشأ الفوسفات من ATP ويضاف بواسطة انزيم الكاينيز. ومن ناحية اخرى، يزيل انزيم فوسفاتيز متخصص مجموعة الفوسفات عندما يعود شكل الفوسفوسيرين (phosphoserine) للانزيم الى الشكل غير المفسفر:



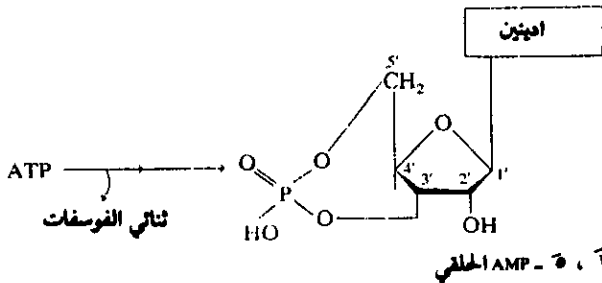
وفي حالة انزيم جلايكوجين فوسفوريلاز (glycogen phosphorylase) وانزيم الليباز (lipase) الحساس للهرمونات والذي يحفز التفاعل (٦) في الشكل (١٠-١)، فانه تتم فسفرة الشكل أ للانزيم. وفي هذه الحالات فان الاشكال ب الاقل نشاطا لا تحتوي على الفوسفات. وبشكل معاكس، ففي الانزيم الباني للجلايكوجين (glycogen synthase) وانزيم بيروفيت دي هيدروجينيز الموجود في النسيج الدهني لا تتم فسفرة الاشكال النشطة او الاشكال أ في حين تتم فسفرة الاشكال ب الاقل نشاطا.

ان الخطوة المحددة للسرعة في بناء الجلايكوجين من الجلوكوز-٦- فوسفات هي تلك المحفزة بالانزيم الباني للجلايكوجين. غير ان انزيم الجلايكوجين

فوسفوريلايز (glycogen phosphorylase) هو الانزيم المحدد للسرعة في تحويل الجلايكوجين الى الجلوكوز -٦- فوسفات. لذلك فانه ليس من المستغرب ان نجد هذين الانزيمين تحت التنظيم الهرموني. وآلية التنظيم حساسة جدا، اذا يستطيع جزيء من الجلوكاجون تنشيط انطلاق حوالي ٣٠٠٠٠٠ من جزيئات الجلوكوز من جلايكوجين الكبد. وفي الواقع يوجد نظام معقد لتوسيع نطاق المنبه. وهذا ما يسمى احيانا بالتحكم التعاقبي (cascade) لان جزيئا واحدا يؤدي الى تغييرات في مئات الجزيئات الاخرى وهذه بدورها تؤدي الى تغييرات في عدة جزيئات اخرى، وبذلك تضخم الاشارة الاصلية على مراحل، ولقد تم اكتشاف هذا المبدأ الهام بواسطة أ. و. سودرلاند (E. W. Sutherland).

دعنا نتناول اولاً تأثير الجلوكاجون والادرينالين على الكبد وعضلات الخلايا على التوالي. ان تأثيراتها الرئيسية هي تنشيط انزيم الفوسفوريلايز وتثبيط الانزيم الباني للجلايكوجين وهكذا فانها تفتح الطريق لتحطيم الجلايكوجين وتففل الطريق امام بنائه.

وبشكل مبثني، يبدو ان كلا من الجلوكاجون والادرينالين يرتبطان بمواقع مستقبلية محددة تقع على الجزء الخارجي لغشاء الخلية (شكل ١٣-٦). وبطريقة ما، وربما من خلال تغيرات الوستيرية، ينشط هذا الارتباط الانزيم المحلق للادينيل (adenyl cyclase) والموجود في الجزء الداخلي للغشاء البلازمي. ويحفز هذا الانزيم تحويل ATP الى الشكل الحلقي لـ AMP، (٣، ٥ - AMP الحلقي) مع ازالة ثنائي الفوسفات:



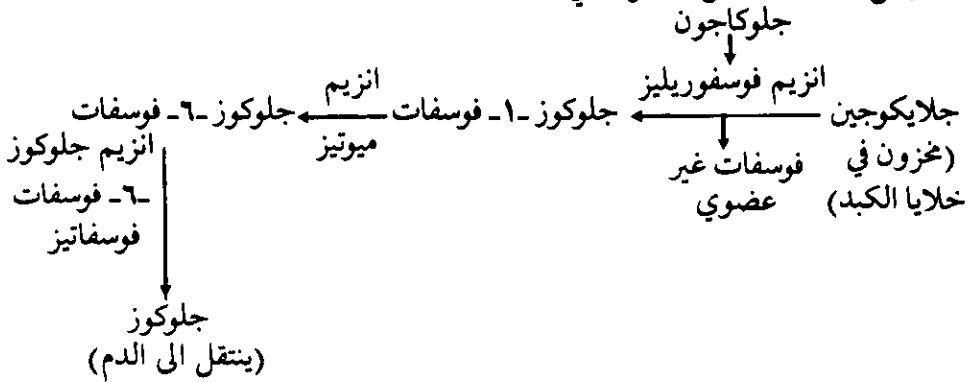
تنتج عدة جزيئات من AMP الحلقي لكل جزيء هرمون اصلي . ينشط الان AMP الحلقي انزيا يسمى بانزيم بروتين كاينيز (protein kinase) الذي يتكون في شكله غير النشط من جزئين هما البييتيد الحفزي (catalytic peptide) (C في الشكل ١٣-٦) والبييتيد المنظم (R (regulatory peptide) . يتحد AMP الحلقي مع البييتيد المنظم فينطلق الشكل النشط والحر للانزيم ، C . وشأنها شأن انزيات الكاينيز الاخرى ، تحفز انزيات البروتين كاينيز فسفرة المواد المتفاعلة باستخدام ATP كمصدر للفوسفات . وفي هذه الحالة فان الانزيات هي نفسها مواد متفاعلة تتحول نشاطاتها نتيجة الفسفرة .

ويعرف الآن ما لا يقل عن دزينة من الهرمونات تعمل من خلال AMP الحلقي . وفي بعض الاحيان فانها تزيد من تركيز AMP الحلقي داخل الخلية (نتيجة حفز الانزيم المحلق للادينيل) . وفي حالات اخرى ، فانها تختزله باستخدام انزيم فوسفوثنائي استريز (phosphodiesterase) الذي يحول AMP الحلقي الى ٥' - ادينوسين احادي الفوسفات (5' - AMP) . وهكذا يعمل AMP الحلقي في الخلية كرسل ثانوي (secondary messenger) حاملا الاشارة من غشاء الخلية لتنشيط او اخماد الانزيات داخل الخلية .

وفي الحالة الحاضرة ، يؤدي انزيم بروتين كاينيز النشط الى فسفرة انزيمين . الاول وهو الانزيم الباني للجلايكوجين أ (glycogen synthase a) الذي يخمد مباشرة بواسطة الفسفرة . وهذه هي الآلية التي تقفل بناء الجلايكوجين . وفي الوقت نفسه ينشط انزيم بروتين كاينيز (بشكل غير مباشر) انزيم جلايكوجين فوسفوريليز . ويتم هذا بالنيابة ، اذ يقوم اولا بفسفرة الانزيم المسمى فوسفوريليز كاينيز ب (phosphorylase kinase b) . وعندما تتم فسفرته بواسطة انزيم بروتين كاينيز فان هذا الانزيم يتنشط - انه الشكل أ الذي يحتوي على الفوسفات .

ان وظيفة انزيم فوسفوريلاز كايبيز أ هي تنشيط انزيم جلايكوجين فوسفوريلاز، وهذه ايضا عملية فسفرة، تتم فسفرة جزيئين من انزيم جلايكوجين فوسفوريلاز ب (كل منهما دايمر) على حساب ATP لتكوين أنزيم فوسفوريلاز أ النشط، الذي هو تترامر مفسفر (شكل ١٣-٦). ان مونمرات هذا الانزيم نفسه ليست حفزية، ويبلغ وزنها الجزيئي حوالي ٩٠,٠٠٠ دالتون. لذا، فان لانزيم الفوسفوريلاز التترامري النشط وزن جزيئي يبلغ حوالي ٣٦٠,٠٠٠ دالتون. وبالرغم من ان التفاصيل معقدة، الا انه يجب تقبل النتيجة النهائية وهي ان كل جزيء ادرينالين او جلوكاجون يصل الى سطح الخلية يؤدي الى تنشيط العديد من جزيئات الفوسفوريلاز، مما ينشّط تحويل الجلايكوجين الى جلوكوز -١- فوسفات.

ان الجلوكوز -١- فوسفات الناتج في خلايا الكبد كاستجابة للجلوكاجون، يتحول الى جلوكوز، وينتقل الى الدم مما يزيد تركيز الجلوكوز في الدم. ويمكن تلخيص التفاعلات على النحو التالي:



وفي العضلات، ينشط الادرينالين انزيم جلايكوجين فوسفوريلاز، وتستمر التفاعلات عبر مسار التحليل الجلايكولي. وتفتقر العضلات الى انزيم الجلوكوز-٦- فوسفات فوسفاتيز. لذا، لا يتكون الجلوكوز الحر.

العضلات في الشكل غير النشط ب. ويتنشط انقباض العضلات بواسطة سيالات عصبية وسلسلة معقدة من العمليات تقود الى ارتفاع في تركيز الكالسيوم في السيتوسول (الفصل العشرون). يتحول انزيم فوسفوريلاز كايينز ب مباشرة الى الشكل أ عندما يزداد تركيز الكالسيوم الى ١٠-٢٠ مول/لتر. وهذا يعني ، انه عندما يبدأ انقباض العضلات ، يتنشط انزيم جللايكوجين فوسفوريلاز مسبباً زيادة كبيرة في نسبة عملية التحليل الجللايكولي . وهذا يؤدي الى بناء ATP لتسيير عملية الانقباض . وفي هذه الحالة ، تعمل ايونات الكالسيوم وليس AMP الحلقي كرسول ثانوي (شكل ١٣-٦).

١٣ - ٨ الانسولين وبناء الجللايكوجين

(Insulin and glycogen synthesis)

من الناحية التاريخية نشأ الاهتمام بالهرمونات المنظمة لمستويات الجلوكوز في الدم من دراسة مرض السكري (diabetes mellitus) . وهناك نوعان رئيسيان من هذه الحالة هما المرضى الذين لا ينتجون انسولين كافياً أو لا ينتجون على الإطلاق بسبب وجود خلايا بيتا غير طبيعية ، والمرضى الذين لا تستجيب اعضائهم المستهدفة عادة الى الهرمون بالرغم من امكانية وجوده في الدم بتركيز عالية نسبياً .

وقد لا يكون هناك نظام هرموني حظي بالاهتمام اكثر من الانسولين ، ومع ذلك فان تنظيمه لبناء الجللايكوجين ما زال غامضاً ، وما من شك ان الانسولين يسبب تنشيط الانزيم الباني للجللايكوجين بواسطة ازالة مجموعة الفوسفات (ب ← أ) وتنشيط انزيم جللايكوجين فوسفوريلاز (أ ← ب) ، كما يؤدي الى بناء الجللايكوجين ونقص في تركيز الجلوكوز في الدم ، غير أنه لا يوجد تفسير اجمالي واضح .

ومن الاقوال الجذابة ان الانسولين يخفض تركيز AMP الخلقي في الخلية بواسطة تثبيط الانزيم المحلق للادينيل او تنشيط انزيم فوسفو ثنائي استريز (الانزيم الذي يحول AMP الخلقي الى الشكل العادي لـ AMP). ان الجرذان المصابة بمرض السكري تحتوي على مستويات عالية من AMP الخلقي في اكبادها، الامر الذي يتوافق وهذه المقولة بيد انه يوجد عدد من التقارير التي تشير الى ان الانسولين ينشط الانزيم الباني للجلايكوجين دونما تغيير في مستوى AMP الخلقي .

وهناك مقولة اخرى هي ان الانسولين يتفاعل مع مواقع ارتباط متخصصة خارج الكبد وخلايا العضلات ، الامر الذي يؤدي الى تكوين رسول ثانوي غير AMP الخلقي . وهذا قد ينشط بدوره انزيم بروتين فوسفاتيز (protein phosphatase) الذي قد يعكس مختلف تفاعلات انزيم الكاينيز المشار اليها في الشكل (١٣-٦) . ولسوء الحظ ، فانه لم يتم ايضاح اي رسول ثانوي ملائم بصورة قاطعة . ان القارئ لكتاب ابتدائي - وربما نحن - قد يستطيع دونما شك يوما ما ان يكتسب الشهرة بحله لهذه المعضلة .

١٣ - ٩ تنظيم أيض الدهون (Control of fat metabolism)

بالرغم من ان معظم الدراسات عن تنظيم الايض في الثدييات قد اتجهت نحو عمليتي التحليل الجلايكولي وتوليد الجلوكوز، غير ان هدم الدهون قد يكون اكثر اهمية من ناحية كمية . فالرجل العادي يخزن كمية كافية من الدهون في انسجته الدهنية لتزوده باحتياجاته من الطاقة لمدة ستة اسابيع ، غير ان ما يخزنه من الجلايكوجين يكاد لا يكون كافيا لصيام يوم واحد . ولا بد من وجود نظام تنظيم يضمن اتزان اختزان كل من الدهن والجلايكوجين واستعمالهما لمواجهة احتياجات الظروف الغذائية المختلفة ومتطلبات الطاقة المتغيرة . فعلى سبيل المثال ، يجب

استخدام الاحماض الدهنية كمصدر رئيسي للطاقة اثناء الصيام، لان العضلات تفضلها على الجلوكوز المشتق من الجللايكوجين، وهذا التفضيل يحافظ على الجلوكوز الذي يعدّ بمثابة المادة المتفاعلة الاساسية لايض الدماغ.

وفي الفرد الجيد التغذية، تمتص العضلات والكبد والخلايا الدهنية الدهون من الدم وتقوم بتحليلها مائيا الى الاحماض الدهنية الحرة التي تتحول ثانيا الى ثلاثي جلسريدات جديدة. ويتم امتصاص الاحماض الدهنية الحرة ايضا ودخولها الى دهون خلايا العضلات (شكل ١٠-١). وعلاوة على ذلك، فان بعض الاحماض الدهنية الحرة تبنى من جديد في الكبد والنسيج الدهني من الاسيتيل مرافق انزيم أ الناتج من عملية التحليل الجللايكولي.

ان أيّا من هذه العمليات يتنشط بشكل غير مباشر بواسطة الانسولين، فهذا الهرمون يزيد من سرعة ايض الجلوكوز بواسطة عملية التحليل الجللايكولي منتجاً ثنائي هيدروكسي اسيتون فوسفات الذي يعدّ مولداً للجلسرول فوسفات - الفا - اليساري (L-α - glycerol phosphate) والذي يجب توافره لاسترة الاحماض الدهنية. وعلاوة على ذلك، يزيد الانسولين من نشاط معقد انزيم بيروفيت دي هيدروجينيز (pyruvate dehydrogenase) في النسيج الدهني بواسطة تغير من ب الى أ يتضمن ازالة مجموعة الفوسفات من المكون الاول للمعقد (الجزء ١١-٨). وتعود اهمية هذا الى ان تنشيط الانزيم يؤدي الى انتاج المزيد من الاسيتيل مرافق انزيم أ الذي يعمل بالطبع كمولد للاحماض الدهنية ذات السلاسل الطويلة (الفصل العاشر).

يكمّن التنظيم الاساسي لبناء الاحماض الدهنية ذات السلال الطويلة من الاسيتيل مرافق انزيم أ في تحويله الى المألونيل مرافق انزيم أ (الجزء ١٠-٤). ويبدو ان هذا التفاعل هو النابض لانه يعتقد بان نشاط معقد الانزيم الباني للحامض

الدهني (fatty acid synthase complex) لا يحدده الا الكمية المزودة من مالونيل مرافق انزيم أ و NADPH . ان الانزيم اسيتيل مرافق انزيم أ كربوكسيليز الذي يحفز النابض للسرعة يتنشط بشكل خاص بالسريت التي تعمل كمنظم الوستيري موجب (شكل ١٠-٦) . ويبدو من المحتمل انه عندما تتوافر متطلبات الطاقة لخلية الكبد او الدهن بقدر كاف ، فان انتشار السريت من الميتوكوندريونات يؤدي بهذه الطريقة الى تنشيط بناء الاحماض الدهنية والى خزن الدهون .

يستخدم الدهن المخزن للتزويد بالطاقة عندما ينخفض الوقود المتناول بالغذاء . وهكذا ، فانه يزود بالطاقة اثناء الصيام الليلي العادي . وتدخل عدة هرمونات في تنظيم استعمال الدهن . وينقص مستوى الانسولين في الدم كلما نقص تركيز الجلوكوز في الدم وقد يثبط مستوى الانسولين المنخفض بناء الدهن بخفض سرعة تكوين جليسرول فوسفات - الفا - اليساري الضروري لاسترة الاحماض الدهنية (الجزء ١٠-٥) ، في حين يتنشط انزيم الليبيز المرتبط بالغشاء (membrane - bound lipase) في الخلايا الدهنية نتيجة ارتفاع تركيز الجلوكاجون في الدم . ويتم هذا لان الجلوكاجون يسبب زيادة في تركيز AMP الحلقي داخل الخلية الذي ينشط بدوره انزيم بروتين كاينيز (كما تم وصفه في الجزء ١٣-٧) . وينشط انزيم بروتين كاينيز في الخلايا الدهنية انزيم الليبيز داخل الخلية بحث تغيير من ب الى أ شبيه بذلك لانزيم جلايكوجين فوسفوريلاز في العضلات . وانزيم الليبيز المنشط يحفز التحليل المائي للدهون المختزنة محرراً الاحماض الدهنية الحرة الى الدم (العملية ٦ في الشكل ١٠-١) ، وهذه بدورها تزود معظم متطلبات الطاقة للعضلات اثناء فترة الصيام والحصول على طاقة قليلة بسبب انخفاض الغذاء ، وبذلك تحتفظ بالجلوكوز لاستخدامه من قبل الدماغ .

ومحدث تنشيط مشابه لانزيم الليبيز في النسيج الدهني بواسطة الادرينالين وقد يكون ذا اهمية بالغة اثناء التمارين الرياضية او الاستجابة بالكر والفر. وينتج عن التحليل المائي للدهون انطلاق الاحماض الدهنية الحرة الى الدم، وهذه تمتص بواسطة العضلات النشيطة حيث يتم هدمها مباشرة للتزويد بـ ATP. ومن الملفت للنظر ان النورادرينالين الذي تفرزه الاعصاب المختلفة في النسيج الدهني قد يكون له تأثير مشابه. ان تنبيه الاعصاب يؤدي الى انطلاق الاحماض الدهنية الحرة من الخلايا الدهنية. وهذا مثال على النشاط العصبي الحافز للانزيمات الداخلة في الايض العادي.

الفصل الرابع عشر

التركيب الضوئي وحلقة السكاكر الخماسية المفسرة
وظائف النيكوتين اميد ادينين ثنائي النيوكلوتيد المختزل

Photosynthesis, the Pentose Phosphate Cycle, and Functions of NADPH

المسار الرئيسي لعملية هدم الكربوهيدرات في معظم الكائنات الحية هو عملية التحليل الجلايكولي (الفصل الحادي عشر). إلا أنه يوجد - على أية حال - مسار آخر في معظم الكائنات الحية، إن لم يكن فيها جميعها ويعرف هذا بمسار (نهج) السكاكر الخماسية المفسرة (pentose phosphate pathway) أو بإسم تحويلة السكر السداسي أحادي الفوسفات (hexose monophosphate shunt). ويشبه قسم كبير من هذا المسار في تفاعلاته تفاعلات دورة الكربون أثناء عملية التركيب الضوئي، لذا فإن ذلك يغرينا أن نتخيل بأن هذا النظام البديل لعملية الهدم هو نظام بدائي من ناحية تطورية. وكما هي الحال في آلية التركيب الضوئي، يبدو أن وظائف هذه الحلقة ترتبط ارتباطاً وثيقاً بعملية البناء. وربما كان هذا هو السبب في كون تفاعلات هذه الحلقة متطورة الى حد كبير في بعض الخلايا المتخصصة والتي تؤدي وظائف بنائية معينة.

١٤ - ١ الخطوات الإجمالية لعملية التركيب الضوئي

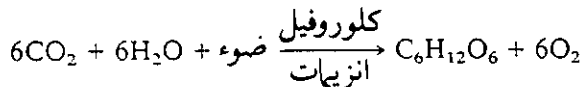
(The overall process of photosynthesis)

إنَّ معظم النظريات المبكرة حول العملية المميزة التي تدعم الحياة بشكل أساسي، وهي اختزال ثاني أكسيد الكربون إلى السكر بواسطة النباتات الخضراء وبعض أنواع بكتيريا التركيب الضوئي، قد أفترضت أنواعاً مختلفة من التفاعلات التي ليس لها صلة أو هي ذات صلة قليلة مع أي مظهر آخر من المظاهر البيوكيميائية. إلا أنَّ الاكتشافات الحديثة، والتي أصبح من الممكن معها استخدام النظائر المشعة والكروماتوجرافيا، أوضحت أن عملية التركيب الضوئي تتلاءم ونفس الإطار للعمليات البيوكيميائية المعروفة. وبشكل خاص، فمن المعروف الآن، أن اختزال ثاني أكسيد الكربون يتم بنفس القوتين الدافعتين اللازمتين في عمليات بنائية أخرى وهما ATP والقوة المختزلة (reducing power). ويختلف أصل هذه المواد المنتجة للطاقة وليس طبيعتها الكيميائية في عملية التركيب الضوئي عن سواء إذ تتكون هذه المواد بفعل طاقة ضوء الشمس.

ويمكن تقسيم تفاعلات عملية التركيب الضوئي بشكل ملائم إلى مجموعتين:

- ١ - تحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية.
- ٢ - استخدام الطاقة الكيميائية لإختزال ثاني أكسيد الكربون.

ويمكن التعبير عن مجموعة تفاعلات عملية التركيب الضوئي بالمعادلة الآتية:

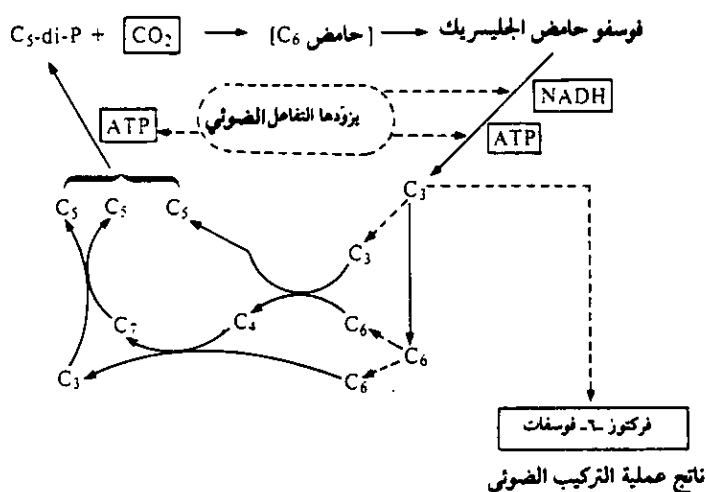


ولا تزودنا هذه المعادلة الإجمالية بالمعلومات عن كيفية عمل آلية التركيب الضوئي، إلا أنَّ اكتشاف الكربون المشع (^{14}C) جعل من الممكن تمييز ذرة

الكربون في ثاني اكسيد الكربون، وبالتالي استقصاء المكونات الخلوية التي أصبحت مشعة بعد تعرض النباتات لثاني اكسيد الكربون المشع لفترات زمنية قصيرة. ولقد قام بمعظم هذه التجارب م. كالفن (M. Calvin) وفريقه في جامعة بيركلي بكاليفورنيا. ولذا، تعرف دورة الكربون أثناء عملية التركيب الضوئي بحلقة كالفن (Calvin cycle). ولقد استخدم كالفن في تجاربه بشكل أساسي طحالب الكلوريللا (*chlorella*) والسنديزمس (*scenedesmus*) وكذلك أوراق النباتات الراقية أحياناً. وعند استخدام أحد أجناس هذه الطحالب الوحيدة الخلية، كان يتم تعريض المحلول المعلق (suspension)، والمحتوي على خلايا تمت تنميتها بوجود ثاني اكسيد الكربون المحتوي على نظير الكربون ١٤ ($^{14}\text{CO}_2$) إلى الضوء لثوانٍ قليلة. ثم تغطس الخلايا في كحول مطلق غال لإنهاء التفاعل وبعد تركيز المحتويات بواسطة التبخر على درجات حرارة منخفضة، وبعد عمليات تنظيف أشتملت على التخميض (centrifugation) واستخلاص الدهون ثم تحليل الطبقة المائية (aqueous layer) بواسطة الكروماتوجرافيا الورقية (paper chromatography) للتعرف على المركبات المشعة الناتجة.

ولقد أوضحت مثل هذه التجارب الكثير مما نعرفه عن دورة الكربون الرئيسية أثناء عملية التركيب الضوئي (يوجد في بعض النباتات مسارات بديلة). وهي تتألف من ١٢ تفاعلاً منفصلاً تحفزها إنزيمات معينة، ويتم كل منها في الظلام. وهكذا، فمن الواضح أن مشاركة الضوء في عمليات البناء هذه قد أنجزت مسبقاً. وفي الواقع، وكما سنرى في الجزء (١٤-٥) فإنه يمكن إجراء تفاعلات هذه الحلقة بشكل افرادي في المختبر إذا توفرت الانزيمات المطلوبة وبعض العوامل المرافقة الملائمة ومصدر للطاقة. ويمكن تلخيص الحلقة في أبسط صورها بالطريقة الموضحة في الشكل (١٤-١) حيث تمثل C_3 ، C_4 ، C_5 ... الخ سكاكر مفسفرة محتوية على

ثلاثة أو أربع، أو خمس . . . الخ ذرات من الكربون ويساهم التفاعل الضوئي في تزويد الطاقة اللازمة لدفع الحلقة، إذ يزيد ATP من مستوى الطاقة في المواد المتفاعلة بتفاعلي فسفرة في موقعين من الحلقة، كما تستخدم القوة المختزلة على هيئة NADPH في خطوة واحدة هي إختزال فوسفو حامض الجليسيريك إلى السكر الثلاثي المفسفر (C_3) . والتفاعل الضوئي هو الجزء الوحيد من التفاعلات الإجمالية لعملية التركيب الضوئي الذي يمكن القول فيه بأن له آلية مميزة.



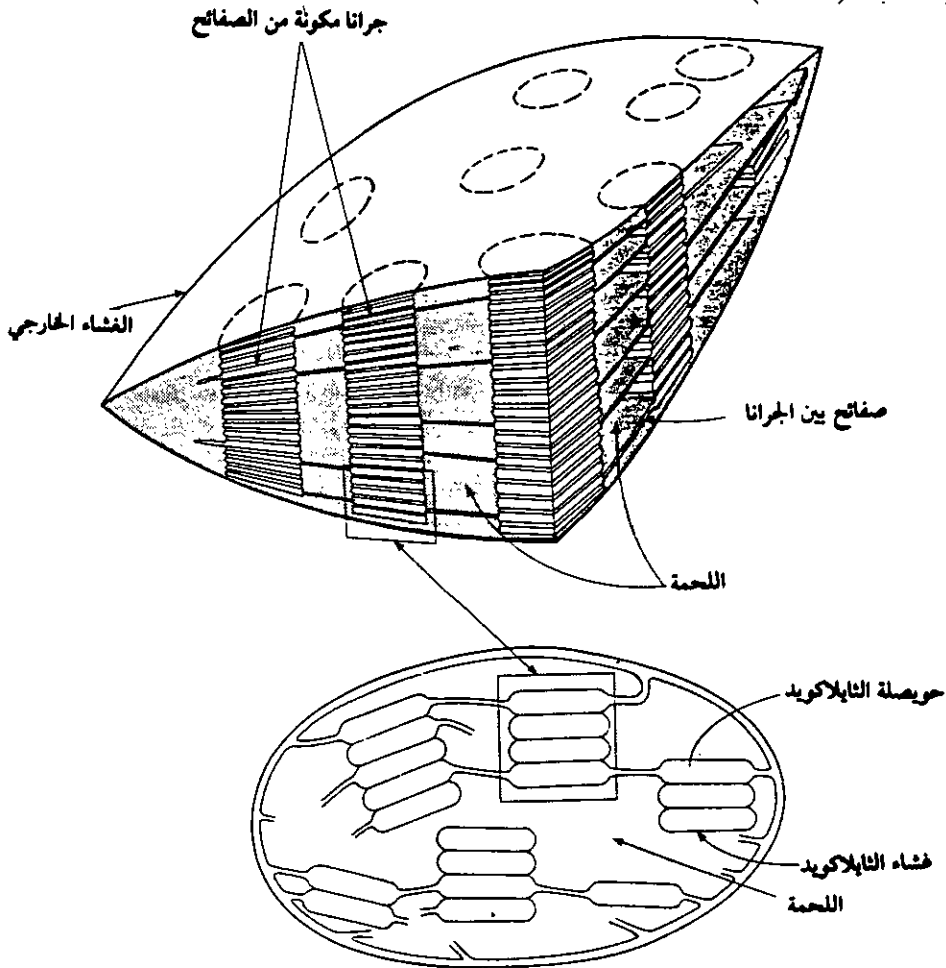
شکل ۱-۱۴

مخطط يوضح دورة الكربون أثناء عملية التركيب الضوئي [C_3 و C_4 و C_5 و C_6 و C_7 هي سكاكر أحادية الفوسفات، C_5 -di-P رايبولوز ثنائي الفوسفات، تشير الأقواس المربعة إلى المركبات الداخلة في دورة الكربون والمربع إلى جهة اليسار يشير إلى المركب الناتج. وتعمل الدورة بشكل احصائي، لذا فإن علاقات الكيمياء الفراغية غير موضحة. تشير الأسهم المنقطة إلى أن بعض السكاكر الثلاثية أو السداسية المفسفرة يمكن أن تسلك المسارات الموضحة].

تحدث عملية التركيب الضوئي في عضيات الخلية المسماة بالبلاستيدات الخضراء (chloroplasts) والموجودة في خلايا الطحالب الخضراء والبنية والحمراء، وكذلك في العديد من خلايا أوراق النباتات الراقية. ولا تحتوي خلايا البدائيات القادرة على القيام بعملية التركيب الضوئي على بلاستيدات خضراء متميزة. ولقد قدّر على نطاق عالمي، بأن تثبيت ثاني أكسيد الكربون بواسطة عملية التركيب الضوئي يؤدي إلى تكوين ما يعادل ١١٠ طن من المواد العضوية الناتجة سنوياً.

وبشكل عام فإن البلاستيدات الخضراء أكبر من الميتوكوندريونات، وتحتوي الخلايا حقيقية النواة (eukaryotic cells) على واحدة أو أكثر من هذه البلاستيدات القادرة على القيام بعملية التركيب الضوئي. وهي تحتوي على الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأكسجين (DNA) والحامض النووي الرايبوزي (RNA) ولها القدرة على بناء بعض البروتينات وعلى التضاعف الذاتي (self replication). وفي بعض النواحي، يذكّرنا تركيب البلاستيدات الخضراء بتركيب الميتوكوندريونات، إذ يملك كل منهما غشاءً خارجياً من الليبيدات البروتينية يحيط بنظام أغشية داخلي ونسيج مائي (aqueous matrix) (شكل ١٤-٢). وفي النباتات الراقية، ولكنه بشكل عام ليس في كل مكونات المملكة النباتية، تلتقي أغشية الليبيدات البروتينية المزدوجة لنظام الأغشية الداخلي في بعض مناطق البلاستيدة الخضراء، ثم تنفصل في مناطق أخرى. ولما كان الكلوروفيل مرتبطاً مع الليبيدات البروتينية للأغشية الداخلية، فإن لهذا تأثيراً في إنتاج مناطق ذات تركيز عالٍ من الكلوروفيل حيث تنتظم الأغشية المزدوجة أو الصفائح (lamellae) فوق بعضها على شكل كومة من القطع المعدنية الفارغة. وتسمى هذه المناطق بالجرانا (grana)، والمناطق الفارغة بين الصفائح

تسمى بحويصلات الثايلاكويد (thylakoid vesicles) ، أما الصفائح المكونة لجدران هذه الحويصلات (أو بمعنى آخر الجهة الخارجية للقطعة المعدنية المفرغة) فتعرف بأغشية الثايلاكويد (thylakoid membranes) . وتوجد الإنزيمات المسؤولة عن التقاط الطاقة الضوئية وتحويلها في الثايلاكويدات . ويتخلل المناطق الواقعة بين الجراناً أغشية مرتبة على نحو أقل كثافة، ومملوءة بسائل يحتوي الإنزيمات الذائبة في الماء والمسؤولة عن التفاعلات المظلمة لحلقة كالفن . وتعرف هذه المنطقة المائية باللحمة (stroma) .

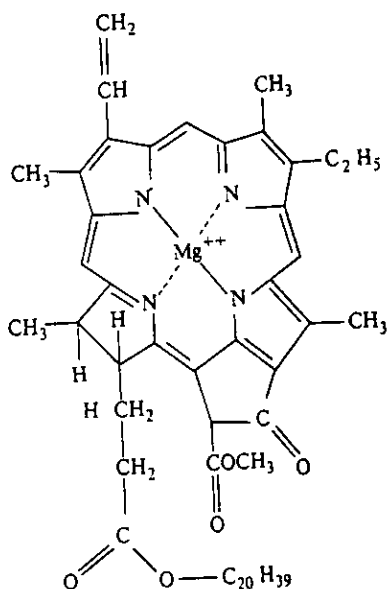


شكل ١٤ - ٢
تركيب البلاستيدة الخضراء

ويمكن عزل البلاستيدات الخضراء من الخلايا حقيقية النواة القادرة على القيام بعملية التركيب الضوئي وذلك بهرسها (homogenization) في محلول من السكروز تركيزه ٣.٠ م. مولار (0.3 M) ثم إزالة انقاص الجدار الخلوي ثم تصفيتها بواسطة نسيج قطني رقيق من الموسلين (muslin) وبالتالي ترسيب البلاستيدات الخضراء بواسطة التميخض على سرعة ١٢٠٠ جاذبية لمدة عشر دقائق. ومن الممكن أيضاً بواسطة تمزيق إضافي فصل الجراننا عن اللحمية. ولقد وجد أنه، تحت ظروف مخبرية مناسبة، يمكن للجراننا المفصولة القيام بالتفاعل الضوئي في حين تستطيع اللحمية، وبغياب الضوء، القيام بجميع التفاعلات المظلمة لدورة الكربون أثناء عملية التركيب الضوئي.

ويوجد الكلوروفيل أ (chlorophyll a) (شكل ١٤-٣) عموماً في البلاستيدات الخضراء لنباتات قبائل المملكة النباتية جميعها، إلا أن الصبغات المساعدة والمرافقة لها تتغير إلى حد بعيد. ولقد تمّ تمييز صبغات كلوروفيل تختلف اختلافاً بسيطاً، ويرمز لها بالرموز ب وج ود في نباتات خضراء مختلفة بالإضافة إلى العديد من الكاروتينيدات (carotenoids) والكاروتينيدات المحتوية على الهيدروكسيل (hydroxylated carotenoids). ولكل صبغات الكلوروفيل تركيب شبيه بالبورفيرين (- porphyrin like) مع أيون مغنيسيوم مركزي. وعند تحويل البلاستيدات الخضراء إلى رماد فإن ١٪ من الرماد المتخلف يتكون من الحديد، كما يوجد أيضاً المغنيسيوم والنحاس والمنغنيز. ويوجد جزء من الحديد في البلاستيدات الخضراء السليمة (الكاملة) على شكل حديد غير هيمي (non-haem) متصل بالبروتين، إلا أن بعضه يكون معقداً مع مجموعات الهيم في جزيئات السيتوكروم ب_٦ وف (cytochrome b₆ and f)، وتختلف هذه السيتوكرومات من تلك المرتبطة بعملية نقل الإلكترونات في الميتوكوندريونات، إلا أنها تلعب دوراً في عملية نقل الإلكترونات المنشطة ضوئياً.

ويختلف الحال بشكل ما في بكتيريا التركيب الضوئي، فهي تفتقر إلى بلاستيدات خضراء منفصلة كما أنها تفتقر إلى ميتوكوندريونات منفصلة أيضاً (الفصل الأول). وعلاوة على ذلك، فإنها لا تحتوي على الكلوروفيل أ بل تحتوي بدلاً من ذلك على صبغة مختلفة إختلافاً بسيطاً تسمى باكتيريوكلوروفيل (bacteriochlorophyll) (والتي يوجد منها نوعان على الأقل). وربّما يرتبط سبب الخلاف في هذه الصبغات

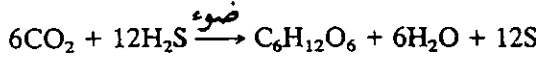


كلوروفيل أ (قارن تركيبه مع تركيب البروتوهم، شكل ٥-٨)

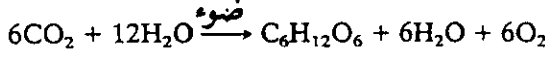
شكل ١٤ - ٣ تركيب الكلوروفيل أ

بعدم انتاج بكتيريا التركيب الضوئي للأكسجين. وتعليل ذلك أنه في حين تستخدم النباتات الراقية الماء كمزود (donor) نهائي للإلكترونات (الجزء ١٤-٤)، يحلّ مكان الماء في أنواع البكتيريا العديدة، مزودات مختلفة من الإلكترونات [هيدروجين سلفايد (hydrogen sulphide) والأحماض العضوية، والايذوبروبانول (isopropanol) على سبيل المثال]. وعندما يعمل الهيدروجين سلفايد كمزود للإلكترونات، فإنه

يمكن وصف المعادلة الاجمالية للتركيب الضوئي على النحو التالي :



ويمكن مقارنة هذا التفاعل مع نظيره في النباتات الخضراء :



١٤ - ٣ دور صبغات التركيب الضوئي

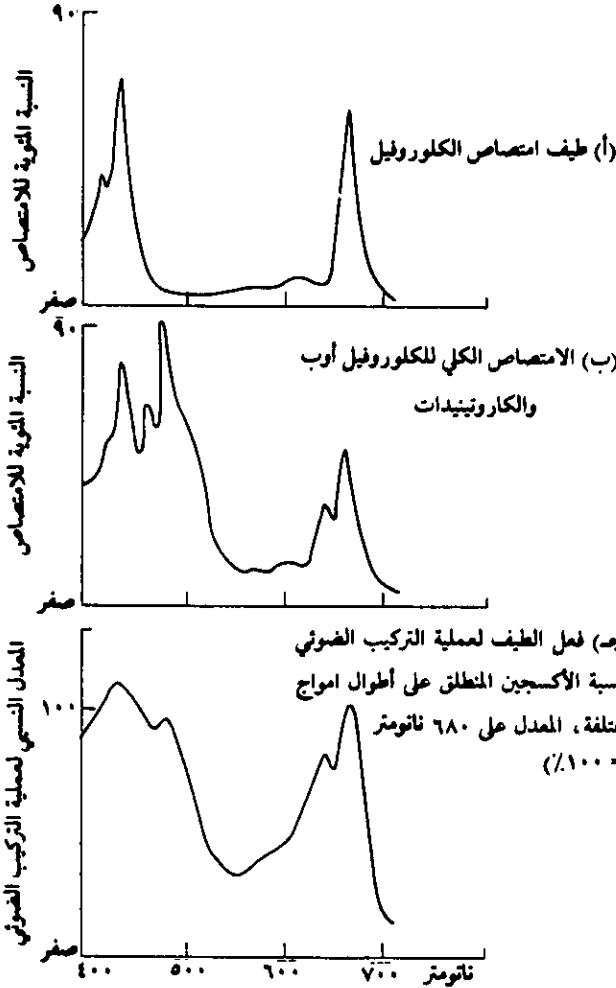
(Role of photosynthetic pigments)

يعتبر الكلوروفيل أ الصبغة الرئيسة الملتقطة للضوء في الخلايا حقيقية النواة التي تقوم بعملية التركيب الضوئي . ويرافق هذه الصبغة، على أية حال، صبغات أخرى تضم أنواعاً أخرى من الكلوروفيل والكاروتينيدات والفايكوبيلينات (phycobilins) وكغيرها من الصبغات، تحتوي هذه المركبات على أنظمة لتبديل مواقع الروابط المزدوجة، وتميّز هذه الخاصية ألوان الصبغات وربما قابليتها كمستقبل للضوء. وعلى الأرجح تعمل الكاروتينيدات والفايكوبيلينات كدرع يحمي الآلية الكيميائية الضوئية (photochemical machinery) من الضرر الناتج عن العوامل المؤكسدة القوية التي تتكون بطريقة مباشرة أو غير مباشرة نتيجة التعرض لكثافات ضوئية شديدة. على أية حال، فإن بعض هذه الصبغات المساعدة، وبشكل خاص بيتا - كاروتين (β - carotene) المنتشر انتشاراً واسعاً تشارك بشكل مباشر في عملية التقاط الضوء وذلك لأن أطيايف امتصاصها (absorption spectra) قادرة على التقاط الضوء على موجات ضوئية معينة لا تبدي خلالها صبغتي الكلوروفيل الرئيسيتين أوب فعالية خاصة. وبالرغم من هذا، فإن هذه الصبغات صبغات مساعدة لأنها عندما تلتقط الطاقة الضوئية تترتب جزيئاتها بطريقة تسمح بانتقال هذه الطاقة إلى جزيئات الكلوروفيل أ. وفي الواقع، فإنه في إحدى النظامين الضوئيين اللذين ستتطرق إليهما حالياً، تتجه الطاقة التي تلتقطها كل الصبغات (بما فيها الكلوروفيل أ) إلى جزيء

متخصص من الكلوروفيل أ يختلف في صفاته عن بعض المثاث من جزئيات الصبغات المجاورة، إذ يعمل كمركز للتفاعل الذي تتحول به الطاقة الضوئية المتجهة إلى طاقة كيميائية.

وعندما يتم فصل الصبغات الضوئية، فإن كلاً منها يظهر طيف امتصاص متميز. ويظهر الشكل (١٤-٤) طيف الامتصاص للكلوروفيل أ (وهناك وضع أكثر تعقيداً في البلاستيدة الخضراء الكاملة السليمة، إذ قد يرتبط أو يتجمع الكلوروفيل أ بأكثر من طريقة بحيث يغير هذا الارتباط - بشكل ما - الموجة الضوئية التي تظهر أعلى امتصاص للطيف). ويظهر هذا الشكل احتواء طيف الامتصاص للكلوروفيل أ على ذروتين رئيسيتين تقع كل واحدة منها في نهاية الطرف المرئي للطيف. وتتداخل أعلى موجات امتصاص يديها الكلوروفيل ب مع تلك التي يديها الكلوروفيل أ إلا أنها أكثر اقتراباً من بعضها (تبلغ تقريباً ٨٠٤ و ٦٤٥ نانومتر) في حين يمتص بيتا - كاروتين في المناطق ٢٠٤ و ٥٠٤ نانومتر.

وإذا كانت صبغات الكلوروفيل أ والكلوروفيل ب وبيتا - كاروتين تلتقط معظم الطاقة الضوئية المستخدمة في عملية التركيب الضوئي بشكل جماعي، فإن مجموع امتصاص هذه الصبغات عند كل طول موجة يجب أن يعطي منحى مركباً للامتصاص (composite absorption curve) يوازي تقريباً كفاءة عملية التركيب الضوئي عند طول الموجة تلك (بإستخدام ضوء أحادي اللون). وفي الواقع، فإن فعل الطيف (action spectrum) لعملية التركيب الضوئي والذي يعطينا المعدل النسبي لهذه العملية على أطوال امواج مختلفة يزداد عند كلتا نهايتي الطيف وينقص في الوسط.



تحت حمراء	احمر	برتقالي	أخضر	ازرق	فوق بنفسجي

شكل ١٤ - ٤

أطياف امتصاص صبغات الأوراق والمعدل النسبي لعملية التركيب الضوئي على أطوال موجات مختلفة .

وعند تعريض طحلب وحيد الخلية مثل الكلوريللا (chlorella) إلى ضوء أحادي اللون تزداد طول موجته باستمرار وذلك في حدود المنطقة تحت الحمراء للطيف والبالغ طول موجته بين ٦٧٠ - ٧٠٠ نانومتر، نلاحظ تناقصاً مفاجئاً في كفاءة عملية

التركيب الضوئي . ومن المتوقع أن يمتص الكلوروفيل أ فقط الضوء في هذه المنطقة (شكل ١٤-٤) . وإذا استعمل في التجربة مصدر آخر للضوء أحادي اللون بحيث تتعرض الكلوريللا لضوء طول موجته ٦٥٠ نانومتر تقريباً وكذلك لضوء آخر طول موجته ٦٨٠ نانومتر، فإن ما يُعرف بالتناقص في كفاءة عملية التركيب الضوئي عند الطيف الأحمر (red drop) يتلاشى تماماً.

إنَّ أول من لاحظ إبطال ظاهرة التناقص عند الطيف الأحمر هور. أيمرسون (R.Emerson) حوالي عام ١٩٥٨ . ولقد أدت هذه الملاحظة مع ملاحظات أخرى إلى تمييز نظامين ملتقطين للضوء يتعاونان مع بعضهما أثناء التفاعلات الضوئية لعملية التركيب الضوئي في الخلايا حقيقية النواة . ويعرف هذان النظامان بالنظام الضوئي الأول (photosystem I) والنظام الضوئي الثاني (photosystem II) . ويحتوي كل من النظامين على صبغات الكلوروفيل أ والكلوروفيل ب، إلا أن الكلوروفيل أ يسود في النظام الأول بالمقارنة مع النظام الثاني . وتتجه الطاقة الضوئية المتجمعة في النظام الأول إلى جزيئات كلوروفيل أ خاصة تعرف بالصبغة ٧٠٠ (P₇₀₀) لأن طول موجة الضوء الذي تمتصه هذه الصبغة يبلغ ٧٠٠ نانومتر. ويشكل مشابه، توجد صبغة خاصة في مركز تفاعل النظام الضوئي الثاني تعرف بالصبغة ٦٨٠ (P₆₈₀) .

١٤ - ٤ التفاعلات الضوئيتين في البلاستيدات الخضراء للنباتات الخضراء

(The two light reactions in chloroplasts of green plants)

توجد الجزيئات عادة في حالة الهمود (ground state) حيث تكون الالكترونات في أقل مستوياتها من الطاقة، إلا أنه يمكن وجودها في عدد من الحالات المدارية المتميزة حيث تندفع الالكترونات بفعل تأثير وحدات من الطاقة الاشعاعية (radiant

(energy) أو الكمّات (quanta) إلى مستوى أعلى من الطاقة. وتصبح عندها الجزيئات في حالة الإثارة (excited state) حيث يمكن لها أن تفقد الكترونًا مع قوته المختزلة، مما يترك ثقباً موجباً (positive hole) في الجزيء الأصلي. وفي آخر الأمر، يمتلئ هذا الثقب بالكترون ذي طاقة أقل من مصدر آخر حتى يعود الجزيء الأصلي إلى حالة الهدوء ثانية. وللاكترون المفقود القدرة على الاختزال وهذا يعتمد على مستوى الطاقة الموجودة في حالة الأثارة والتي ترتفع إليها الجزيء الأصلي.

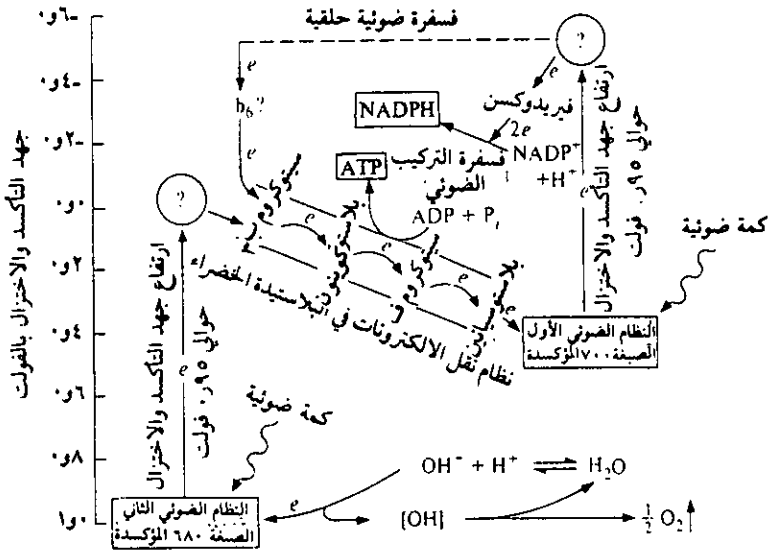
ويبلغ الفرق في الطاقة، في كل من النظامين الضوئيين الأول والثاني، بين حالات الهدوء والأثارة حوالي ٩.٠ إلكترون فولت (eV)، إلا أن مواقع حالات الهدوء لجزيئات مركز التفاعل تختلف في النظامين. ففي النظام الأول فإن E_0' للصبغة ٧٠٠ يبلغ تقريباً ٤.٠ فولت في حين يملك الالكترون المقذوف نتيجة إثارته بضوء طول موجته ٧٠٠ نانومتر طاقة تبلغ تقريباً ٥.٤ فولت. وهذه الطاقة أكثر من تلك اللازمة لإختزال $NADP^+$ إلى $NADPH$ ($E_0' = -٠.٣$ فولت). وبمعنى آخر، فإن النظام الضوئي الأول ينفق نتيجة الأثارة ليعطي عاملاً مختزلاً قوياً وعملاً مؤكسداً ضعيفاً. وهذا الأمر موضح في مواقع الصبغة ٧٠٠ والالكترون المقذوف منها في الشكل (١٤-٥).

إن حالة همد الجزيء في مركز تفاعل النظام الضوئي الثاني تكون موجبة أكثر بكثير من تلك في النظام الضوئي الأول. فعندما يثار الكترون بواسطة ضوء طول موجته ٦٨٠ نانومتر فإن الطاقة المقذوفة تعادل -٠.٥ فولت تاركاً ثقباً موجباً له جهد قطبي (electrode potential) يعادل تقريباً $E_0 = -٠.١$ فولت. وبمعنى آخر فإن النظام الضوئي الثاني ينفق نتيجة الإثارة ليعطي عاملاً مختزلاً ضعيفاً وعملاً مؤكسداً قوياً (قارن مقياس الأكسدة والاختزال، جدول ٧-٣).

ويوضح الشكل (٥-١٤) العلاقة المتبادلة التي يعتقد أنها تتم بين التفاعلين الضوئيين في النباتات الخضراء. يمتزج الإلكترون ذو القوة المختزلة العالية، والمتكون من النظام الضوئي الأول، بطريقة مباشرة أو غير مباشرة البروتين المحتوي على حديد غير هيمي والمسمى بالفيريدوكسن (ferredoxin) ولهذا الحامل الإلكتروني جهد تأكسد واختزال معياري سالب لدرجة كبيرة جداً، وله القدرة على اختزال $NADP^+$ إلى $NADPH$. ويتسبب الضوء ذو أطوال الموجات الأقصر بإطلاق إلكترون من الصبغة ٦٨٠، وهذا الإلكترون يمتزج مستقبلاً إلكترونياً غير معروف. ويمرر هذا المستقبل الإلكتروني الأخير إلكترونات إلى سلسلة من الحوامل الإلكترونية المشاركة في سلسلة نقل الإلكترونات في البلاستيدة الخضراء (chloroplastic electron transport chain)، والذي ينطلق في آخر الأمر لإختزال الثقب الموجب في الصبغة ٧٠٠ المنشطة بحيث تعود هذه الصبغة إلى حالة الهمود. أما الثقب الموجب في الصبغة ٦٨٠ من النظام الضوئي الثاني فإنه يمتلئ أخيراً، عندما يقوم هذا الأيون المؤكسد لدرجة كبيرة بأكسدة الماء إلى الأكسجين والإلكترونات وأيونات الهيدروجين بآلية غير معروفة حتى الآن.

وتتكون سلسلة نقل الإلكترونات في البلاستيدة الخضراء من سلسلة من الحوامل (carriers) والتي قد تحتوي على السيوكرومات ف وب و ب_٦ و ب_٧ (cytochromes f, b_٦ and b_٧) والموجودة في النباتات فقط. ومن بين الحوامل المعروفة أيضاً البلاستوكوينون (plastoquinone) (قارنه مع اليوبيكوينون - ubiquinone - في الميتوكوندريونات، الجزء ٥-٨)، والبلاستوسيانين (plastocyanin) (وهو بروتين يحتوي على النحاس). وأثناء مرور الإلكترونات في هذا المنحدر التأكسدي الاختزالي المتدرج فإنه يتكون بعض جزيئات ATP، وهذا الوضع يذكرنا بالفسفرة التأكسدية في الميتوكوندريونات (شكل ٦-٨) ويعتقد أن جزيئين من ATP يتكونان عندما يعبر

هذه السلسلة الكترونان (لاحظ الشبه مع FADH والإختلاف مع NADH كمزودات للالكترونات في الميتوكوندريونات). إن التركيب الدقيق لسلسلة نقل الالكترونات في البلاستيدة الخضراء والطريقة التي يتكون فيها ATP أمور غير مؤكدة أو مشكوك فيها.



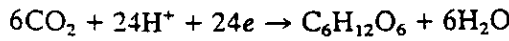
شكل ١٤ - ٥

التفاعلات الضوئية في عملية التركيب الضوئي

وهناك آلية أخرى تستطيع بواسطتها الالكترونات المقذوفة من الصبغة ٧٠٠، كنتيجة الإثارة الضوئية، الدخول في نظام نقل الالكترونات بدلاً من اختزال $NADP^+$. وهذا ما يعرف بالفسفرة الضوئية الحلقية (cyclic photophosphorylation) ذلك لأنها تمكن الالكترونات المقذوفة من الصبغة ٧٠٠ من العودة ثانية الى الثقب الموجب الذي جاءت منه، وتلتقط طاقة إثارتها على شكل ATP بدلاً من $NADPH$ كما هي الحال في الفسفرة الضوئية اللاحلقية (non-cyclic photophosphorylation) والتي أوضحناها سابقاً. ويستخدم ATP و $NADPH$

الناتج من التفاعلات الضوئية لعملية التركيب الضوئي كقوة دافعة لحلقة الكربون (carbon cycle) . ويحفز حلقة الكربون هذه إنزيمات توجد في نسيج البلاستيدة الخضراء وتحتزل ثاني اكسيد الكربون إلى الكربوهيدرات .

إن لمشاركة تفاعلين ضوئيين في التفاعل الضوئي الأجمالي لعملية التركيب الضوئي في النباتات الراقية سبباً يتعلق بالطاقة، إذ يلزم ٢٤ الكترونات لإختزال ٦ جزيئات من ثاني اكسيد الكربون كما توضح المعادلة التالية :



وكنتيجة لذلك، فإن أقل كمية لازمة من الطاقة التي تكافئ القوة المختزلة واللازمة لإختزال ٦ جزيئات من ثاني اكسيد الكربون إلى جزيء من السكاكر هي :

$$\frac{\text{التغير في الطاقة الحرة لتكوين الجلوكوز}}{24} = \frac{2870}{24} = 120 \text{ كيلو جول/مول}$$

وتعادل الطاقة الموجودة في ضوء طول موجته ٧٠٠ نانومتر حوالي ١٦٩ كيلو جول لكل ٦×٣١٠ فوتون، وهكذا فإذا استخدم فوتون واحد لينشط الكترونات واحداً، فإن كفاءة تحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة مختزلة هي $\frac{120}{169}$ أو ٧١٪. وهذا المستوى العالي من الكفاءة لا يتحقق في العمليات الخلوية (على سبيل المثال، قارن هذا المقدار مع كفاءة التقاط الطاقة أثناء عملية الفسفرة التأكسدية، الجزء ٨-٩). وهكذا، وبطرق مختلفة نوعاً ما، يساهم فوتونان بتزويد الطاقة اللازمة لعملية اختزال ثاني اكسيد الكربون .

١٤ - ٥ دورة الكربون أثناء عملية التركيب الضوئي

(The photosynthetic carbon cycle)

وبخلاف التفاعل الضوئي، فإن آلية تحويل ثاني أكسيد الكربون إلى سكاكر وفي نهاية الأمر إلى نشاء ودهون وبروتينات وأحماض نووية، هي آلية معروفة في معظم أجزائها، فيما عدا تفاعل واحد من تفاعلات المرحلة الأولى المشار إليها أسفل والذي لا يزال مشكوكاً فيه. ويمكن تقسيم حلقة الكربون إلى المراحل الثلاثة التالية:

المرحلة الأولى: تثبيت ثاني أكسيد الكربون. وهي عملية يتحول فيها السكر الخماسي رايبولوز-٥- فوسفات إلى مركبين يتألف كل منهما من ثلاث ذرات من الكربون يعرفان بـ ٣- فوسفو حامض الجليسريك.

المرحلة الثانية: سلسلة من التفاعلات وهي تشبه بشكل أساسي بعض تفاعلات عملية التحليل الجلايكولي، ولكن باتجاه معاكس. إذ يتحول ٣- فوسفو حامض الجليسريك إلى فركتوز-٦- فوسفات.

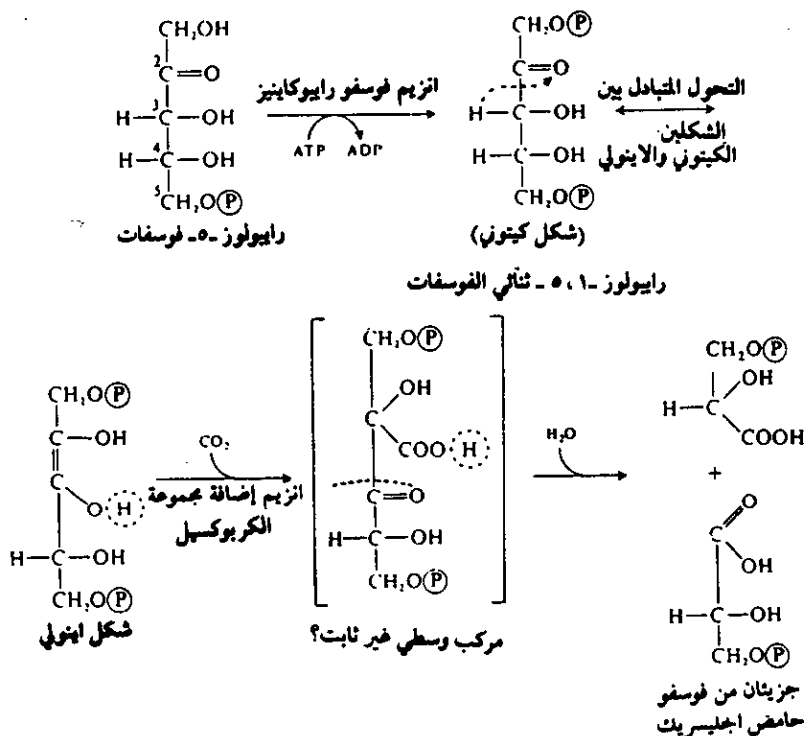
المرحلة الثالثة: سلسلة من التحولات بين السكاكر المفسفرة تشبه تفاعلات مسار حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة، وتجدد تكوين الرايبولوز-٥- فوسفات من الفركتوز-٦- فوسفات.

المرحلة الأولى : تثبيت ثاني أكسيد الكربون

إن أكثر النقاط ملائمة لدراسة حلقة الكربون هو ذلك التفاعل بين السكر الخماسي الكيتوني المفسفر (رايبولوز-٥- فوسفات) مع ATP. ويشبه هذا التفاعل التفاعلات الأخرى لإنزيم الكاينيز بها فيها ذلك التفاعل الذي يؤدي إلى تكوين الفركتوز-٦، ١- ثنائي الفوسفات من الفركتوز-٦- فوسفات (الجزء ١١-٤). ينقل إنزيم فوسفو رايبوكاينيز (phosphoribokinase) مجموعة الفوسفات من المزود ذات

الطاقة العالية ألا وهو ATP ، ثم يضعها على ذرة الكربون رقم ١ للرايبولوز-٥- فوسفات (شكل ٦-١٤) . ويتم هذا التفاعل بالطرق المألوفة تماماً ، فيما عدا الاختلاف في مصدر ATP ، إذ يتكون ATP تحت ظروف الإضاءة في البلاستيدات الخضراء للنباتات كناتج من نواتج الفسفرة الضوئية وليس الفسفرة التأكسدية . ويشط التركيز العالي للأدينوسين أحادي الفوسفات (AMP) عمل هذا الانزيم . ويبدو هذا الأمر ضرورياً لتنظيم عملية تثبيت ثاني اكسيد الكربون إذ يضمن حدوث اكبر قدر ممكن من التثبيت عندما تكون نسبة تركيز ATP إلى AMP عالية .

ولنتطرق الآن الى ذلك التفاعل في حلقة الكربون الذي ينتج عنه تثبيت ثاني اكسيد الكربون . إن تثبيت أو إتحاد ثاني اكسيد الكربون مع جزيء عضوي متكون في السابق هو في حد ذاته أمر عادي ، فلقد كنا أشرنا إلى تفاعلات إضافة مجموعة الكربوكسيل المعتمدة على وجود البيوتين كعامل مرافق (شكل ٥-١٠) . وهناك العديد من المستقبلات المختلفة لثاني اكسيد الكربون والمعروفة في كل من النباتات والحيوانات . إلا أنه في هذه الحالة الخاصة لعملية التركيب الضوئي ، فإن الرايبولوز - ١ ، ٥ - ثنائي الفوسفات (ribulose - 1.5 - diphosphate) ، والنتج عن تفاعل انزيم الكاينيز ، يعمل كمستقبل لثاني اكسيد الكربون . إن أول المركبات الناتجة والممكن تمييزها من تفاعل التثبيت هذا هو ٣ - فوسفو حامض الجليسريك ، غير أنه من المحتمل تكوّن الحامض المشار اليه بالأقواس في الشكل (٦-١٤) كمركب وسطي انتقالي . ويفتقر هذا التفاعل إلى الفهم الكامل إلا أنه يتم بفعل تأثير معقد من الانزيمات يعرف بإسم «انزيم إضافة مجموعة الكربوكسيل» (carboxylation enzyme) أو بشكل أكثر دقة إنزيم رايبولوز ثنائي الفوسفات كربوكسيليز (ribulose diphosphate carboxylase) .



شكل ١٤ - ٦

المرحلة الأولى من مراحل حلقة الكربون اثناء عملية التركيب الضوئي : تثبيت ثاني اكسيد الكربون.

المرحلة الثانية : تحويل ٣ - فوسفو حامض الجليسريك إلى الفركتوز-٦- فوسفات

لقد أخذنا بعين الاعتبار سابقاً جميع تفاعلات هذه المرحلة، وهذه الحقيقة توضح ميزة مبسطة عامة في الكيمياء الحيوية، إذ تظهر الخلية اقتصاداً كبيراً في استخدامها نفس المجموعة من التفاعلات لأكثر من غرض واحد. وهكذا، يتحول ٣ - فوسفو حامض الجليسريك إلى الفركتوز - ٦، ١ - ثنائي الفوسفات بواسطة تفاعلات المرحلتين الثانية والثالثة لعملية التحليل الجلايكولي (الأجزاء ١١-٥

و(١١-٦). وهناك فرقان فقط: أولهما، إن التفاعل الذي يحصل في البلاستيدة الخضراء يسير باتجاه عكسي بالمقارنة مع تفاعلات عملية التحليل الجلايكولي. وثانيهما، يستخدم انزيم البلاستيدة الخضراء فوسفو جليسر الديهايد دي هيدروجينيز مركب NADP كعامل مرافق بدلاً من NAD. ولما كانت هذه المرحلة تتضمن إختزال ٣،١ ثنائي فوسفو حامض الجليسيريك إلى جليسر الديهايد ٣- فوسفات، فإن هذا التفاعل يتطلب تزويداً بـ NADP المختزل. ولما كان NADPH هو أحد نواتج التفاعل المضيء، لذلك لا يسير هذا التفاعل الإختزالي بسهولة. إن استخدام نظام $NADPH/NADP^+$ بدلاً من NAD هو ميزة هامة تميز تفاعلات عملية البناء بالمقارنة مع تفاعلات عملية الهدم.

ويتعرض الفركتوز - ٦،١ - ثنائي الفوسفات الناتج من التفاعلات السابقة إلى عملية إزالة مجموعة فوسفات لتكوين الفركتوز - ٦- فوسفات الذي يمثل المادة المتفاعلة الأولى من تفاعلات المرحلة الثالثة لحلقة الكربون. ويحفز هذا التفاعل إنزيم فركتوز ثنائي الفوسفات فوسفاتيز (fructose diphosphate phosphatase). إن هذا الانزيم، وليس انزيم فوسفو فركتوكاينيز، هو الانزيم المسؤول عن هذا التفاعل للأسباب المتعلقة بالطاقة والتي تم ذكرها في الجزء (١٢-٤).

وللفركتوز - ٦- فوسفات عدة مصائر (نهايات) مختلفة تتضمن تحويله إلى سكروز وكربوهيدرات أخرى (شكل ١٢-١٢)، ألا أن معظمه يغذي الحلقة ثانية بتجديد تكون الرايبولوز - ٥- فوسفات حتى يتاح للمرحلة الأولى الحدوث ثانية. ويتضمن هذا التجديد سلسلة من التحويلات المتبادلة للسكاكر المفسفرة والتي تشكل بمجموعها المرحلة الثالثة لحلقة الكربون.

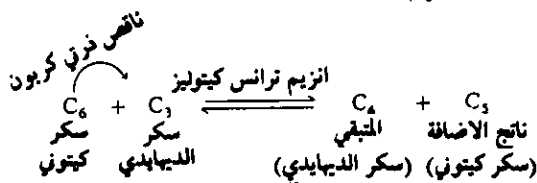
المرحلة الثالثة: التحولات المتبادلة بين الفركتوز-٦- فوسفات والرايبولوز-٥- فوسفات

جميع التفاعلات التي سنأخذها بعين الاعتبار في هذه المرحلة تفاعلات عكسية تلقائية بتحويل الفركتوز-٦- فوسفات إلى الرايبولوز-٥- فوسفات ولكنها تسمح بشكل مساوٍ أيضاً بتحويل الرايبولوز-٥- فوسفات إلى الفركتوز-٦- فوسفات. وجميع الانزيمات التي تحفز هذه التفاعلات انزيمات ذائبة في الماء توجد في الجزء الذائب (soluble fraction) للخلية وفي الجانب المائي (aqueous phase) للبلاستيدة الخضراء.

ومن الأفضل أن لا نناقش هذه التفاعلات من وجهة نظر الكميات المتكافئة (stoichiometric). إن اتجاه التغيير وكذلك كمية السكر المفسفر الناتجة في أي تفاعل معين من هذه التفاعلات تحددهما عوامل بيئية مثل طبيعة السكر المفسفر المغذي للحلقة وكميته، وكذلك متطلبات الخلية من السكاكر المفسفرة الإنفرادية. وينتج عن مثل هذه العوامل إزدياد أو نقصان في تكوين أحد نواتج هذه التفاعلات. وبمعنى آخر، فإن أفضل صورة ذهنية لهذه العملية تكمن في مجموعة من التفاعلات يغذي بعضها بعضاً بالمواد المتفاعلة أو بإزالة المواد الناتجة، ولهذا السبب فإنها تسير بمعدلات يحددها فعل الكتلة (mass action) والنتيجة هي اتجاه النظام تدريجياً نحو الحالة الثابتة (steady state). فالنتائج الإحصائية لعملية التركيب الضوئي هو أن إزالة الرايبولوز-٥- فوسفات في المرحلة الأولى يقود تفاعلات تحولات السكر بإتجاه بناء الرايبولوز-٥- فوسفات، في حين تقود الظروف العكسية، في حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة، الحلقة بإتجاه بناء الفركتوز-٦- فوسفات.

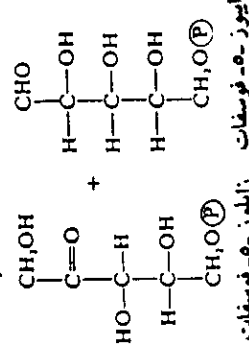
وفي 'التفاعلات التي سنعرض إليها الآن، ينصح القارئ بالعودة إلى المخطط العام الموضح في الشكل (١٤-١)، وبشكل أكثر تفصيلاً في الشكل (١٤-٧). ويجب ملاحظة أن جميع هذه التفاعلات تحتوي على سكاكر مفسفرة ترتبط فيها مجموعة

يزيل انزيم ترانس كيتوليز أولاً جزءاً يتألف من ذرتي كربون من الفركتوز-٦-فوسفات ويربطه مع الجليسر الديهايد-٣-فوسفات (شكل ١٤-٧). وهذا التفاعل كالذي صادفناه سابقاً لإنزيم الألدوليز (شكل ١١-٣) يمكن اعتباره تفاعلاً تتم الإضافة فيه على رابطة الكربونيل المزدوجة للجليسر الديهايد-٣-فوسفات. ويوضح الشكل (١٤-٧) إمكانية تحيّل حدوث التفاعل رغم أنه لا يشير إلى أية آلية معينة للتفاعل تتم داخل جسم الكائن الحي. وفي الحالة الحاضرة فإن نواتج التفاعل هي اريثروز-٤-فوسفات (erythrose-4-phosphate) وزايليلوز-٥-فوسفات (xylulose-5-phosphate):



ويوجد انزيم ابيميريز (epimerase) يتحول الزايليلوز-5- فوسفات إلى سكر كيتوني خماسي آخر هو رايبولوز-5- فوسفات (ribulose-5- phosphate) . يتضمن هذا التفاعل التغير المتبادل لمواقع ذرة الهيدروجين ومجموعة الهيدروكسيل حول إحدى ذرات الكربون .

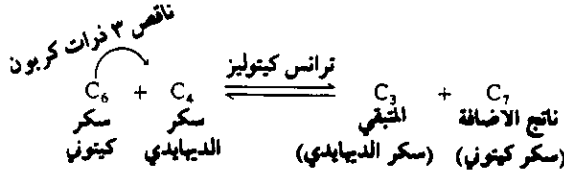
ثلاثة جزيئات من
الريبولوز-5-فوسفات

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2\text{O}(\text{P}) \end{array}$$


شکل ۷-۱۴

التحولات المتبادلة بين الفركتوز-٦- فوسفات والريبولوز-٥- فوسفات (تمثل سلسلة التفاعلات من اليمين الى اليسار المرحلة الثالثة لحلقة الكربون أثناء عملية التركيب الضوئي ، وفي الاتجاه العكسي فإنها تشكل المرحلة الثالثة لحلقة السكاكر الخماسية المفسفرة).

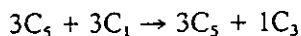
بعد ذلك يتقبل الاريتروز المتبقي من تفاعل انزيم ترانس كيتوليز جزءاً يحتوي ثلاث ذرات كربون مصدره الفركتوز-٦- فوسفات. وينتج عن هذا تكوين سكر ثلاثي مفسفر وسكر مفسفر يحتوي على سبع ذرات من الكربون يسمى سيدوهيبتولوز-٧- فوسفات، في حين يسمى الانزيم بإنزيم ترانس الدوليز. ويوضح الشكل (٧-١٤) تفاعل انزيم الالدوليز والذي يمكن تلخيصه بالمعادلة التالية:



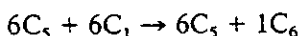
وهنا يجب أن نلاحظ أنه في هذا التفاعل وفي كل التفاعلات الأخرى المتضمنة للسكاكر المفسفرة والتي تحفزها انزيمات ترانس الدوليز وترانس كيتوليز فإن المستقبل الالديهائيدي للمجموعة المتقلة يصبح كيتوناً في حين يصبح المزود لتلك المجموعة الدهياداً. وهكذا يصبح جاهزاً للخطوة التالية من سلسلة التفاعلات. هذه الخطوة التي تشمل تفاعل السيدوهيبتولوز-٧- فوسفات مع الجليسر الدهياد-٣- فوسفات بوجود انزيم ترانس كيتوليز. وبانتقال جزء يتألف من ذرتي كربون، يتحول السيدوهيبتولوز-٧- فوسفات إلى رايبوز-٥- فوسفات في حين يتحول الجليسر الدهياد-٣- فوسفات إلى الزايلوز-٥- فوسفات. ثم تقوم بعد ذلك انزيمات متخصصة بتحويل كلا السكرين الخماسيين المفسفرين إلى الرايبولوز-٥- فوسفات (شكل ٧-١٤). وهكذا ينتج عن هذه التفاعلات مجتمعة تكوين ٣ جزيئات من الرايبولوز-٥- فوسفات التي تتحول إلى الرايبولوز-١، ٥- ثنائي الفوسفات في المرحلة الأولى من مراحل الدورة التالية للحلقة.

إن الناتج الاحصائي لهذه التحولات المتوازنة والمشار إليه في الشكل (٨-١٤)، يوضح تكوين ٣ جزيئات من الرايبولوز ثنائي الفوسفات وجزيء

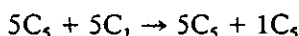
واحد من السكر الثلاثي المفسفر من تغذية الحلقة بثلاثة جزيئات من ثاني اكسيد الكربون وذلك بتفاعلها مع ثلاثة جزيئات من الرايبولوز-١، ٥-ثنائي الفوسفات :



ولما كان من الممكن اتحاد جزيئين من السكر الثلاثي المفسفر مع بعضهما لتكوين الفركتوز-١، ٦-ثنائي الفوسفات (تفاعل انزيم الالادولين) فإنه يمكن كتابة هذه المعادلة أيضاً بالطريقة التالية :



على أية حال ، يجب أن نتذكر أن أيأ من السكاكر المفسفرة الوسطية يمكن أن توجه إنتاج مركبات معينة إذا وجد طلب خلوي على احدها . فلإنتاج الاحماض النووية على سبيل المثال نحتاج إلى السكاكر الخماسية ، ويمكن عندها أن نكتب المعادلة على النحو التالي :



ويحتاج تثبيت كل جزيء من ثاني اكسيد الكربون في المرحلة الأولى من مراحل حلقة الكربون إلى جزيء واحد من ATP في تفاعل الفوسفو رايبوكاينيز . وبالإضافة إلى ذلك ، نحتاج إلى جزيئين من ATP وجزيئين من NADPH في المرحلة الثانية لتحويل جزيئي فوسفو حامض الجليسيريك المتكونان في المرحلة الأولى إلى الجليسر الديهايد -٣- فوسفات . ويتكون ATP و NADPH في التفاعل الضوئي في النبات الحي ، إلا أنه يمكن استخدام هذه المركبات غير الناتجة من عملية التركيب الضوئي في التجارب التي تجري خارج جسم الكائن الحي ، وهذا يشير إلى امكانية إجراء تفاعلات حلقة الكربون برمتها في الظلام إذا ما توافرت هذه المصادر من الطاقة . وقد ينتج بعض ATP من الفسفرة التأكسدية في جسم الكائن الحي ، ولما كانت عملية التركيب الضوئي تحصل في ظروف الإضاءة الجيدة بمعدل عشرين مرة أكثر من عملية التنفس فإن مساهمة التنفس كمصدر لـ ATP هي مساهمة ضئيلة في العادة .

١٤ - ٦ مسار حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة أو السكاكر السداسية أحادية الفوسفات.

(The pentose phosphate, or hexose monophosphate, pathway)

إن مسار عملية الهدم الأساسي للكربوهيدرات هو مسار عملية التحليل الجلايكولي الذي يليه وتحت ظروف هوائية مسار حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل. وتوجد انزيمات عملية التحليل الجلايكولي في الجزء الذائب من الخلية في حين يبدأ المسار من البيروفيت في الميتوكوندريونات.

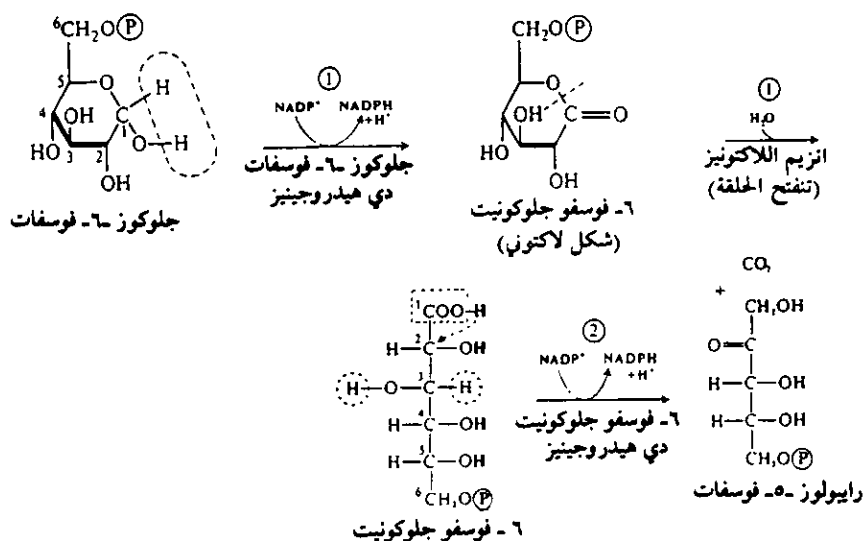
الآن أنه، وعلى أية حال، يوجد مسار بديل يمكن بواسطته أكسدة الكربوهيدرات ومن ناحية كمية، فإنه يفسر دخول نسبة صغيرة من الأكسجين إلى الخلية، ولكن كما سنرى فيما بعد، فإنه ومن ناحية نوعية يؤدي غرضاً مختلفاً عن أغراض المسار الرئيسي، ذلك أن واحداً من النواتج على الأقل وهو NADPH ذو أهمية حيوية في عمليات البناء في الخلية. وتوجد انزيمات هذه الحلقة في السيتوسول، وهنا يجب أن نتذكر أن لا علاقة مباشرة للميتوكوندريونات في أي جزء من أجزاء هذه الحلقة. ويتألف مسار حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة من خطوتين تأكسديتين تليهما السلسلة نفسها من تفاعلات التحولات المتبادلة للسكاكر المفسفرة والتي صادفتنا في المرحلة الثالثة من مراحل عملية التركيب الضوئي.

ويعرف هذا المسار أيضاً بإسم حلقة السكاكر السداسية أحادية الفوسفات وذلك لأن المادة المتفاعلة الأولية هي جلوكوز-٦- فوسفات. وكما هي الحال في التحليل الجلايكولي، فإن هذه المادة يمكن أن تنتج من الجلوكوز بفعل تأثير الانزيم هكسوكاينيز أو من النشاء أو الجلايكوجين بفعل تأثير انزيم فوسفوريلاز وانزيم فوسفوجلوكوميوتيز (الفصل الحادي عشر).

المرحلة الأولى: أكسدة الجلوكوز-٦- فوسفات إلى ٦- فوسفو حامض الجلوكونيك في هذه المرحلة، تتأكسد مجموعة الكحول الثانوية المرتبطة بذرة الكربون رقم ١ للجلوكوز البيرانوزي ٦- فوسفات (glucopyranose-6- phosphate) إلى مجموعة كربونيل (شكل ٩-١٤). وبسبب قرب ذرة أكسجين حلقة البيران، فإن لعملية الأكسدة هذه تنمة ممتعة، إذ يتأكسد السكر المفسفر الى مستوى الحامض الكربوكسيلي. ومع ذلك، فإن التركيب الحلقي المحتوي على ست ذرات يبقى محتفظاً بنفسه. وبمعنى آخر، ينتج عن عملية الأكسدة إنتاج استر داخلي يتكون من مجموعة كربوكسيل ومجموعة هيدروكسيل في الجزيء نفسه. ويسمى مثل هذا الإستر الداخلي باللاكتون (lactone). ويسمى الانزيم الذي يحفز إنتاج اللاكتون من ٦- فوسفو حامض الجلوكونيك بإنزيم جلوكوز-٦- فوسفات دي هيدروجينيز (glucose-6- phosphate dehydrogenase). ومن أهم سمات هذا الانزيم أنه يحتوي على الـ NADP كعامل مرافق، وهو في هذا المجال يختلف عن انزيمات مسارات عملية التحليل الجلايكولي وحلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل حيث أن معظم انزيمات الذي هيدروجينيز في هذه المسارات تعتمد على NAD. وبناء على ذلك فإن تفاعل انزيم الجلوكوز-٦- فوسفات دي هيدروجينيز وكذلك تفاعل المرحلة الثانية المشار اليه فيما بعد يمدان الخلية بمعظم محتواها من NADPH.

وتفاعل انزيم الذي هيدروجينيز الذي شرحناه الآن تفاعل عكسي خارج جسم الكائن الحي (in vitro)، ألا أنه داخل جسم الكائن الحي (in vivo) يتبع خطوة الأكسدة هذه تفاعل تحليل مائي يحفزه الانزيم لاکتونيز (lactonase)، وذلك بأن يفتح النظام الحلقي ليكون شكلاً سلسلياً مستقيماً من ٦- فوسفو حامض الجلوكونيك (شكل ٩-١٤)، ويتجه التوازن في هذا التفاعل لجهة اليمين.

المرحلة الثانية: عملية إزالة مجموعة الكربوكسيل التأكسدية لـ ٦- فوسفوجلوكونيت وفي هذا التفاعل ، يسبب الانزيم ٦- فوسفوجلوكونيت دي هيدروجينيز (6-phosphogluconate dehydrogenase) أكسدة مجموعة الكحول الثانوية على ذرة الكربون رقم ٣ لجزيء ٦- فوسفو حامض الجلوكونيك وذلك في نفس الوقت الذي تُزال منه عناصر ثاني اكسيد الكربون من النهاية غير المفسفرة للجزيء. وبناء على ذلك فعندما تنطلق ذرة الكربون رقم ١ من المركب الأصلي على شكل ثاني اكسيد الكربون، تصبح ذرة الكربون الثالثة في الجزيء الأصلي ذرة كربون كيتونية للسكر الخماسي الكيتوني (شكل ١٤-٩) المسمى رايبولوز-٥- فوسفات. ولما كان الانزيم ٦- فوسفوجلوكونيت دي هيدروجينيز مرتبطاً بـ NADP فإن تكوين السكر الخماسي الكيتوني يقترن باختزال NADP⁺ إلى NADPH.



شكل ١٤-٩

المراحل الأولى والثانية في حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة (لاحظ أنه في كلتا المرحلتين يختزال NADP إلى NADPH)

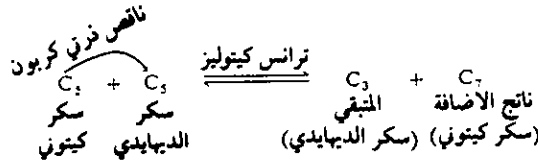
وهكذا وفي هاتين المرحلتين من مسار حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة يتحول الجلوكوز-٦- فوسفات إلى الرايبولوز-٥- فوسفات، وفي الوقت نفسه يختزل جزئان من $NADP^+$ إلى NADPH خارج الميتوكوندريونات. ومن المهم أن نلاحظ أن ذرة الكربون رقم ١ في جزيء الجلوكوز الأصلي تنطلق على شكل ثاني أكسيد الكربون عندما يتأكسد الجلوكوز وفقاً لهذا المسار. أمّا في مسار عملية التحليل الجلايكولي فإن ثاني أكسيد الكربون المتحرّر عند إزالة مجموعة الكربوكسيل من البيروفيت ينشأ من ذرات الكربون رقم ٣ و٤ لجزيء السكر السداسي الأصلي. إن تمييز الجلوكوز بجعله مشعاً على ذرة الكربون رقم ١ أو ذرة الكربون رقم ٣ يمكن استخدامه للتمييز بين هذين المسارين وكذلك لتحديد مساهمة كل مسار في عمليات الأيض في نسيج معين أو خلية معينة. وبالرغم من أن هذه التقنية زودتنا بمعلومات مفيدة، إلا أن التعويل عليها أمر قابل للتساؤل.

المرحلة الثالثة: التحولات المتبادلة بين الرايبولوز-٥- فوسفات والجلوكوز-٦- فوسفات

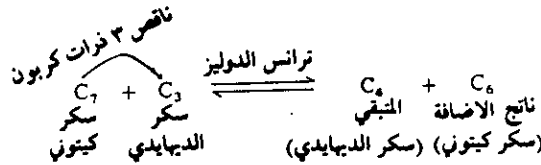
إن الرايبولوز-٥- فوسفات المتكوّن في المرحلتين الأوليتين لهذا المسار قد يكون المولّد للرايبوز والرايبوز منقوص الأكسجين، على أية حال، حتى تصبح حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة حلقة كاملة فإن الكثير من الرايبولوز-٥- فوسفات يجب أن يتحول ثانية إلى الجلوكوز-٦- فوسفات.

وبصرف النظر عن حدوث حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة في السيتوسول، إلا أن الآلية التي يتحول بها الرايبولوز-٥- فوسفات ثانية إلى الجلوكوز-٦- فوسفات تختلف فقط في نواحي ثانوية جداً من المرحلة الثالثة لدورة الكربون أثناء عملية التركيب الضوئي التي تسير في الاتجاه المعاكس. وهذا يمكن توضيحه في الشكل

(٧-١٤) وفي الشكل (٨-١٤) بدءاً من الجزء ج وسيراً باتجاه عكس عقارب الساعة إلى الجزء ب. يحوّل أولاً إنزيم الاييميريز جزيثان من الرايبولوز-٥- فوسفات إلى الزايليلوز-٥- فوسفات في حين يحوّل إنزيم الأيزوميريز جزيء ثالث إلى رايبوز-٥- فوسفات، بعد ذلك يمكن انزيم ترانس كيتوليز جزيء الرايبوز-٥- فوسفات من استقبال جزيء يتألف من ذرتين من الكربون مصدرة الزايليلوز-٥- فوسفات، وهكذا فإن نواتج هذا التفاعل هي سيدو هيتولوز-٧- فوسفات وجليسرالديهايد-٣- فوسفات.



وتتفاعل نواتج هذا التفاعل الأخير بوجود انزيم ترانس الدوليز لتعطي اريثروز-٤- فوسفات وفركتوز-٦- فوسفات:



يتقبل بعد ذلك السكر المحتوي على اربع ذرات كربون وهو الاريثروز-٦- فوسفات ذرتي كربون من الجزيء المتبقي من جزيثات الزايليلوز-٥- فوسفات وذلك في تفاعل يحفزّه انزيم ترانس كيتوليز. وينتج عن هذا التفاعل تكوين جزيء آخر من الفركتوز-٦- فوسفات وجزيء جليسرالديهايد-٣- فوسفات. ويتحول الفركتوز-٦- فوسفات بسهولة إلى الجلوكوز-٦- فوسفات بفعل الانزيم فوسفو هكسوايزوميريز. وبشكل مماثل، فإن الجليسرالديهايد فوسفات يستطيع بسهولة أن يكون الجلوكوز-٦- فوسفات وذلك من خلال الفركتوز-١،٦- ثنائي الفوسفات وبوجود انزيمات الألدوليز والفركتوز ثنائي الفوسفات فوسفاتيز (شكل ٧-١٢).

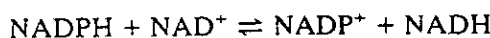
ولا يستطيع الرايبولوز-٥- فوسفات أن يتكون من السكر السداسي بواسطة المرحلتين الأولى والثانية من حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة فحسب، بل إن كمية فائضة من الرايبولوز-٥- فوسفات تستطيع أن تتحول ثانية الى السكر السداسي دون فقدان القوة المختزلة من NADPH والمتكونة خلال المراحل التأكسدية. والنتائج الاحصائي لست دورات من حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة هو أن جزيئاً واحداً من السكر السداسي يتحطم تحطيماً كاملاً إلى ستة جزيئات من ثاني اكسيد الكربون ويرافق ذلك في الوقت نفسه تكوين ١٢ (اثنا عشر) جزيئاً من NADPH من ١٢ جزيئاً من $NADP^+$. ومن الطبيعي أن يتجدد تكوين $NADP^+$ من NADPH والأفان العملية ستوقف حالاً (قارن مع الـ NADH، الجزء ١١-٩)، ولهذا السبب يجب أن نأخذ الآن بعين الاعتبار مسألة ذات أهمية خاصة ألا وهي كيفية عمل الـ NADPH في الخلية كعامل مختزل.

١٤-٧ الفروق بين مسار حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة والمسار الرئيسي لتحطم السكاكر

(Differences between the pentose phosphate pathway and the main pathway of sugar degradation)

تختلف حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة في مجالات عديدة هامة من عملية التحليل الجلايكولي (والتي يليها حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل)، فبالإضافة الى اختلاف المواد الناتجة، تختلف العوامل المرافقة اللازمة والخصائص الوظيفية في كلا النظامين أيضاً. فبالرغم من أن عملية التحليل الجلايكولي تشبه حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة في مكان حدوثها وهو السيتوسول، إلا أن الوظائف الرئيسية لعملية التحليل الجلايكولي هي انتاج ATP والبيروفيت (ينتج عن أكسدة البيروفيت بعد تحويله إلى أسيتيل مرافق انزيم أ المزيد من ATP بواسطة الفسفرة التأكسدية في

الميتوكوندريونات) في حين لا يتكون ATP بشكل مباشر في حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة، بل ينتج عنها اختزال NADP . ومن غير المحتمل أن يستخدم NADPH المتكوّن في السيوسول مصدراً للالكترونات لانتاج ATP في الميتوكوندريونات، إذ أنه وبغض النظر عن الصعوبة المرتبطة بمكان تكوين NADPH ، لا بدّ من حدوث تفاعل تنتقل خلاله ذرات الهيدروجين (transhydrogenation reaction) من NADPH إلى NAD :



- وهكذا يبدو أن الوظائف الأساسية لحلقة السكاكر الخماسية المفسفرة هي :
- أ - انتاج سكاكر غير سداسية مختلفة
 - ب - انتاج NADPH الذي يزود العديد من تفاعلات عمليات البناء بالقوة المختزلة.

وتتطلب حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة عدداً قليلاً من العوامل المرافقة . وبالنسبة فإن NADP ضروري وكذلك الثيامين ثنائي الفوسفات الذي يعمل كجزء ملحق لإنزيم ترانس كيتوليز . وعلى النقيض من ذلك، وكما لاحظنا في الفصول السابقة يتطلب مسار عملية الهدم الرئيسي العديد من العوامل المرافقة والتي تتضمن الفوسفات غير العضوي و NAD وحامض الليبويك والثيامين ثنائي الفوسفات ومرافق انزيم أ.

إن الفروق بين متطلبات مسار عملية الهدم الرئيسي ومسار حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة من انزيمات ومرافقات الإنزيمات ينعكس على اختلاف قابليتها للتأثر بالسموم العديدة . فعملية التحليل الجلايكولي حساسة جداً لأيونات الفلوريد (fluoride ions) وذلك بسبب تأثير هذا السم على انزيم الانوليز (الجزء

١١-٧). وبشكل مماثل يثبط الفلورواسيتيت (fluoroacetate) والمالونيت (malonate) حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل (الجزء ٩-١٠). وعلاوة على ذلك فإن الوظيفة الأساسية للمسار الرئيسي لإنتاج الطاقة تتوقف بمركبات ثنائي نيتروفينول (dinitrophenols) (التي تفك اقتران الأكسدة مع الفسفرة والفسفرة التأكسدية) وبمواد أخرى مثل أيونات السيانييد (cyanide ions) والهيدروجين سلفايد (hydrogen sulphide) (والتي توقف نشاط الانزيم المؤكسد للسيتوكروم - cytochrome oxidase). وعلى النقيض من ذلك فإن حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة تحدث بوجود ١٠-١٠ مولار - ($10^{-1}M$) من الفلوريد وهي كذلك عديمة الحساسية لأيونات السيانييد. ومن جهة أخرى، يبدو أن حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة تبدي حساسية لأيونات النحاس، كما يثبط الثيوبيرازين (thioperazine) كلا انزيمي الذي هيدروجينيز في هذه الحلقة.

وكثيراً ما تظهر حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة بشكل متطور في الكائنات الحية الدنيا والنباتات، إلا أن معظم أنسجة الفقاريات تظهر وجوداً لها. إن حوالي ٤٠٪ من الكربوهيدرات في الغدة الثديية المفزة للحليب وحوالي ٢٠٪ في الكبد تتأكسد بواسطة حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة. إلا أن نشاط هذه الحلقة ضئيل جداً في الدماغ والعضلات بالرغم من إحتواء هذه الأنسجة لإنزيمات الحلقة.

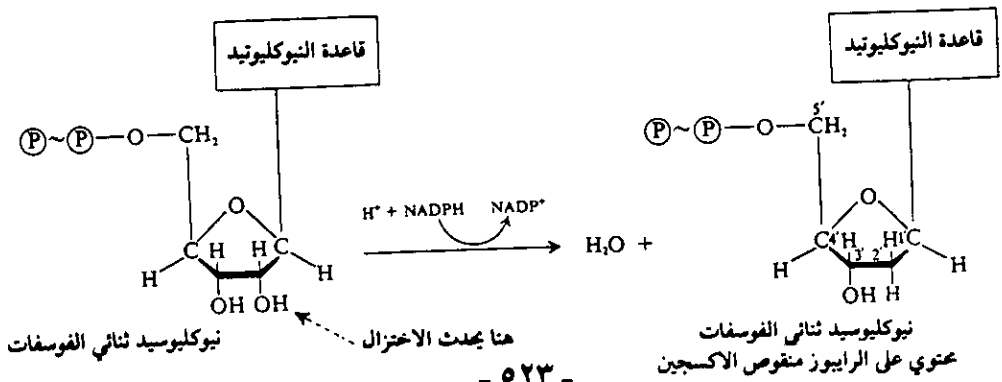
١٤ - ٨ استخدام السكاكر الناتجة من حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة

(Utilization of sugars produced by the pentose phosphate pathway)

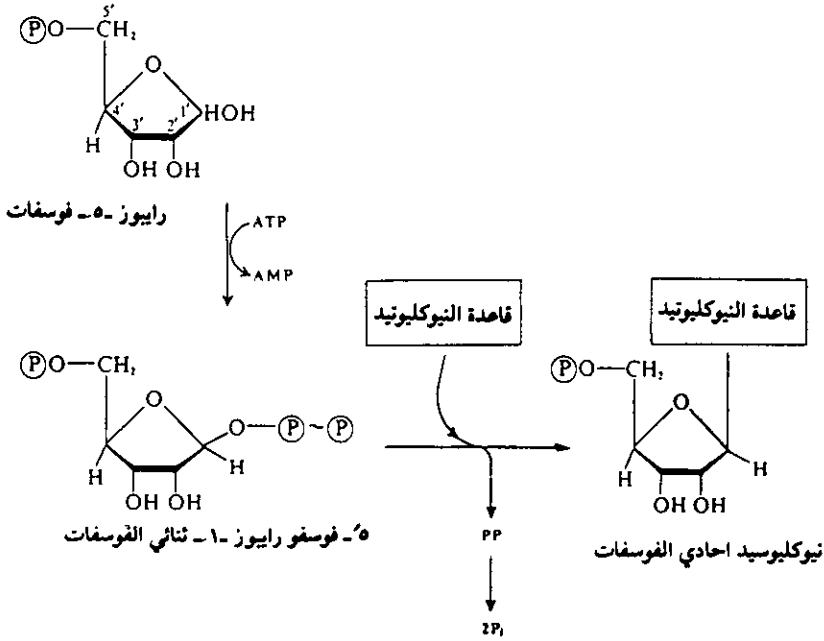
إن أحد الوظائف الأساسية لهذه الحلقة إنتاج السكاكر الخماسية التي تدخل في تكوين النيوكليوتيدات وهي لذلك تعتبر ضرورية لبناء الأحماض النووية والنيكوتين أميد ادينين ثنائي النيوكليوتيد والادينوسين ثلاثي الفوسفات والجوانوسين ثلاثي الفوسفات وحوامل طاقة والكروونات مشابهة أخرى.

إنّ السكاكر الخماسية المفسفرة المتكونة في الحلقة تتحول بسهولة إلى الرايبوز ٥- فوسفات. وهذا المركب لا يتحد مباشرة مع قواعد النيوكليوتيدات، إلا أنه يتعرض لعملية تنشيط سابقة. وفي هذه العملية تضاف مجموعة ثنائي الفوسفات (pyrophosphate group) من ATP إلى ذرة الكربون رقم ١ لحلقة الفورانوز، وينتج عن ذلك تكوين ٥' - فوسفورايبوز - ١' - ثنائي الفوسفات [5'-phosphoribose-1'-pyrophosphate (PRPP)]. ويتفاعل هذا المركب مع قواعد النيوكليوتيدات في تفاعل يحفزّه انزيم ثنائي فوسفوريليز (pyrophosphorylase) متخصص مطلقاً ثنائي الفوسفات. ويتجه بناء النيوكليوسيد أحادي الفوسفات نحو الاكتمال بفعل التحليل المائي لثنائي الفوسفات إلى فوسفات (شكل ١٤-١٠).

إنّ مركبات أحادي نيوكليوتيد الرايبوز منقوص الأكسجين الداخلة في بناء الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأكسجين تتكون بشكل واسع من نيوكليوتيدات رايبوزية كانت قد تكونت سابقاً. وبمعنى آخر، فإنه لا يتم بناء الرايبوز منقوص الأكسجين من الرايبوز الحر، بل يحدث الاختزال على مستوى النيوكليوتيد. وتتم عملية الاختزال كما هو مشار إليها أسفل حيث تظهر النيوكليوسيدات الرايبوزية بأشكالها ثنائية الفوسفات. وتشتق الإلكترونات والبروتونات المستخدمة في عملية الاختزال من NADPH، وهذه حالة أخرى يستخدم فيها هذا العامل المرافق كمزود للقوة المختزلة أثناء عمليات البناء.



إنّ لللايروز -٤- فوسفات، وهو سكر آخر ينتج عن مسار حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة، أهمية جدية بالاعتبار كمولد لجزء من الهيكل الكربوني لثلاثة أحماض أمينية هي الفينيل الانين (phenylalanine) والتايروسين (tyrosine) والتربتوفان (tryptophan). على أية حال، فإنه يمكن بناء هذه المركبات في النباتات وبعض الكائنات الحية الدقيقة فقط، إذ تفتقر الحيوانات إلى الإنزيمات اللازمة لبنائها. وفي النباتات يعمل ٦- فوسفو حامض الجلوكونيك كمولد لحامض الاسكوربيك اليساري (فيتامين ج).



شكل ١٤ - ١٠

بناء مركبات أحادي النيوكليويتيد من الرايبوز-٥- فوسفات

١٤ - ٩ بعض العمليات التي تحتاج إلى مؤونة من NADP المختزل

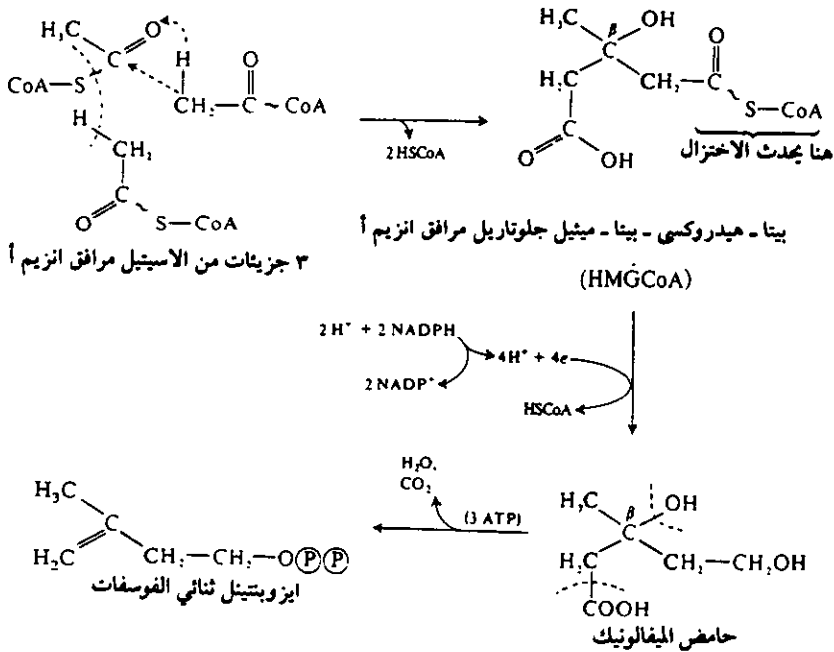
(Some processes requiring a supply of reduced NADP)

لما كان كل من مساري حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة والتفاعل المضئيء في عملية التركيب الضوئي أساسيين في إنتاج NADPH ، فمن المناسب الآن أن نتطرق إلى بعض التفاعلات الرئيسية التي تحتاج إلى القوة المختزلة ، غير تفاعل اختزال ثاني اكسيد الكربون بواسطة النباتات .

وغالبا ما يستخدم NADPH وليس NADH مصدراً للقوة المختزلة في عمليات البناء . وإن مما لا شك فيه أن هذا الأمر يتعلق بالوفرة النسبية للشكل المختزل لهذين العاملين المرافقين ، إذ أن الشكل السائد NADP⁺ هو الشكل المختزل . فعلى سبيل المثال ، تبلغ نسبة $\frac{[NAD]}{[NADH]}$ حوالي ١٠٠٠ في سيتوسول الكبد في حين تبلغ نسبة $\frac{[NADP]}{[NADPH]}$ حوالي ١٠٠٠ . وعندما تحدث تفاعلات بنائية تحتاج إلى NADPH ، فإن حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة تنشط إذ يبدو أن الضابط الرئيس (main control) لإنزيمات التأكسد والاختزال المرتبطة بـ NADP (NADP - linked oxidoreductases) هو نسبة $\frac{[NADP]}{[NADPH]}$ ، فتؤدي زيادة تركيز NADP إلى فعالية أكبر للإنزيم وهذه بدورها تعيد النسبة إلى وضعها العادي .

إن لـ NADPH أهمية خاصة في بناء الليبيدات ، بالإضافة لاستخدامه في بناء الأحماض الدهنية ذات السلاسل الطويلة (الفصل العاشر) ، فإن كميات جديرة بالاعتبار منه ، تلزم لبناء الستيرويدات والكاروتينيدات . وتبنى الستيرويدات (الكاروتينيدات ولبن المطاط - rubber latex - في النباتات) من الايزوبنتينيل ثنائي

الفوسفات (isopentenylpyrophosphate). ويتكون هذا المركب المؤلف من خمسة ذرات كربون من سلسلة من التفاعلات الموضحة في الشكل (١٤-١١). وينشأ عن ثلاثة جزيئات من الأسيتيل مرافق انزيم أ (β-hydroxy-β-methylglutaryl coenzyme A) - بيتا - ميثيل جلوتاريل مرافق انزيم أ. وتعرض مجموعة الأسيل في HMG - CoA إلى تفاعلات اختزال تتطلب أربعة مكافئات (equiva-) من القوة المختزلة تشتق من جزيئين من NADPH. لذلك، تتحول رابطة الأسيل في الأسيل مرافق انزيم أ إلى مجموعة كحول ويتحرر مرافق انزيم أ. إن هذا الحامض ثنائي الهيدروكسيل الناتج، والمعروف بحامض الميفالونيك (mevalonic acid)، يتعرض لسلسلة من التفاعلات تشمل على إزالة عناصر الماء وثاني أكسيد الكربون. وتقوم ثلاثة جزيئات من ATP بتزويد الطاقة اللازمة وكذلك التزويد



شكل ١٤ - ١١

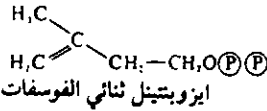
بناء الأيزوبنتيل ثنائي الفوسفات من الأسيتيل مرافق انزيم أ

بجزيئات ثنائي الفوسفات الموجودة في المادة الناتجة وهي أيزوبنتينيل ثنائي الفوسفات. ولقد تبين بإستخدام الكربون المشع أن ثلاث ذرات كربون في هذا المركب تنشأ من مجموعة الميثيل في الأسيتيت (موضحة بالطباعة الشخية في الشكل ١٤-١١)، في حين تشتق الذرتان الأخريان من مجموعة الكربوكسيل.

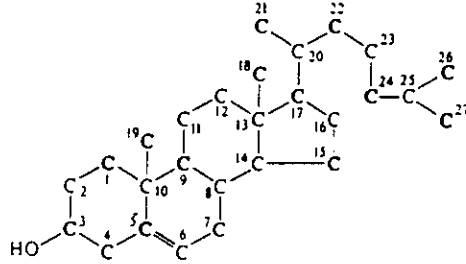
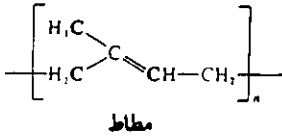
إن الأيزوبنتينيل ثنائي الفوسفات هو بحد ذاته المولّد للعديد من الليبيدات، فالطوب المطاطي هو بوليمر يحتوي على آلاف من مجموعات الايزوبنتينيل المرتبطة مع بعضها (شكل ١٤-١٢)، كذلك تشتق منه السلسلة الجانبية لليويكويونون (شكل ٨-٤).

ويحتوي الكولسترول على ٢٧ ذرة كربون، وقد تبين أن كل واحدة من هذه الذرات تنشأ من الأسيتيل مرافق انزيم أ. ولقد أوضحت التقنيات المستخدمة للمواد المشعة أن حامض الميفالونيك وكذلك الأيزوبنتينيل ثنائي الفوسفات هما أيضاً مركبات وسطية في سلسلة التفاعلات. وتشتق ١٥ ذرة كربون من مجموعة الميثيل في الأسيتيت (موضحة بالطباعة الشخية في الشكل ١٤-١٢)، في حين تنشأ الذرات الاثنى عشر المتبقية من مجموعة الكربوكسيل. ويتألف جزيء الكولسترول (وغيره من الستيرويدات) من اتحاد ٦ جزيئات من الايزوبنتينيل ثنائي الفوسفات. إن تكوين ٦ جزيئات من هذه المادة المولّدة يحتاج إلى ١٢ جزيئاً من NADPH. وعلاوة على ذلك يبدو أنّ عدداً آخر من تفاعلات السلسلة المتعاقبة لبناء الكولسترول يحتاج إلى القوة المختزلة لـ NADPH.

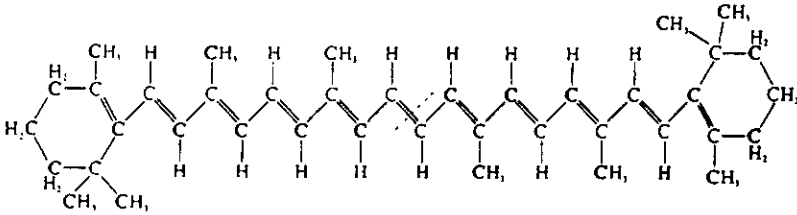
إن الكاروتينيدات هي صبغات نباتية شائعة، ومن الأمثلة النموذجية عليها بيتا - كاروتين (β - carotene) (شكل ١٤-١٢) الذي يحتوي على اربعين ذرة كربون تنشأ من اتحاد ثمان وحدات من الايزوبنتينيل. وهذه تحتاج بالطبع إلى ١٦ (ستة عشر) جزيئاً من NADPH لبنائها. ولا تستطيع الحيوانات الراقية بناء الكاروتينيدات،



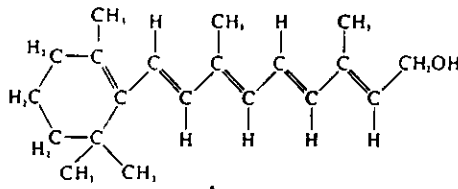
(تشتق ذرات الكربون الموضحة بالطباعة الشخينة من مجموعة الميثيل في الاسيتيل مرافق انزيم أ)



كولسترول (حذفت ذرات الهيدروجين)



بيتا - كاروتين



فيتامين أ

شكل ١٤ - ١٢

أربع مشتقات من الايزوبنتيل ثنائي الفوسفات

ولهذا السبب يعتبر بيتا - كاروتين عاملاً مهماً يجب أن تحصل عليه هذه الحيوانات في غذائها. وتستطيع الحيوانات تحويل بيتا - كاروتين إلى فيتامين أ وذلك بإنقسام الجزيء عند نقطة تماثله. إن فيتامين أ هو المولد لصبغة العين الحساسة للضوء (الفصل العشرون).

وكما هي الحال في التفاعلات التي تم توضيحها اعلاه، يعتبر NADPH عاملاً مرافقاً ضرورياً في سلسلة من التغيرات الأيضية التي تتأكسد خلالها المركبات العضوية الذائبة في الليبيدات، أو يضاف إليها مجموعة الهيدروكسيل سواء كانت هذه المركبات من أصل داخلي (endogenous) أو خارجي (exogenous). وستتطرق في الجزء التالي إلى النظام الأيضي متعدد الجوانب والمسؤول عن هذه التغيرات، وكذلك لبعض الوظائف التي ينجزها هذا النظام.

١٤ - ١٠ نظام نقل الإلكترونات في الميكروسومات

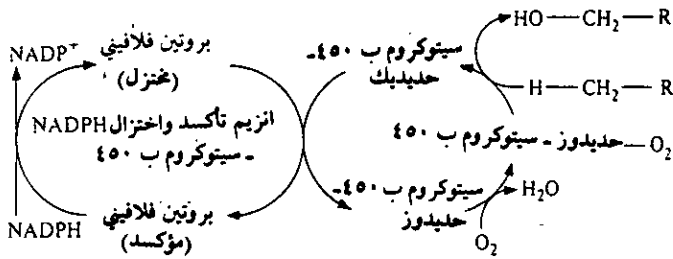
(The microsomal electron transport system)

تطرقنا حتى الآن إلى نظامين من أنظمة نقل الإلكترونات واللذين يؤديان وظائف مختلفة. وهما نظام نقل الإلكترونات في الميتوكوندريونات ونظام نقل الإلكترونات الموجود في البلاستيدات الخضراء (الأجزاء ٨-٩ و ١٤-٤). ويرتبط مع الشبكة الاندوبلازمية للعديد من خلايا الفقاريات نوع ثالث من أنظمة نقل الإلكترونات. وينشأ هذا النوع بشكل خاص كجزء مكمل لأغشية الشبكة الاندوبلازمية الناعمة لخلايا الكبد. ألا أنه يوجد أيضاً في الأجسام المجاورة للكلية والأعضاء الجنسية. ويشارك هذا النظام في البناء الحيوي لستيرويدات متخصصة، كما أنه يساعد في جعل بعض المواد الحيوية الغريبة (xenobiotic substances) ذات القابلية السمية أكثر ذائبة في الماء بحيث يمكن إخراجها بسهولة وألا فإنها تميل إلى التجمع في جسم كنتيجة لذوبانها في المواد المترسبة الدهنية. ولأسباب تطورية، يبدو من المحتمل أن هذا النظام أكثر تطوراً في الحيوانات البرية ذات الدم الحار بالمقارنة مع الأسماك والبرمائيات المائية. وتحتوي النباتات والحشرات على أنظمة تؤدي وظائف مشابهة لهذا النظام.

وعندما يتم هرس خلايا الكبد وتمخيضها تنقطع الشبكة الاندوبلازمية إلى حويصلات دقيقة ترسب تقريباً على ١٠٠,٠٠٠ جاذبية خلال ٦٠ دقيقة. ويسمى هذا الجزء المتكوّن بعد التمخيض بإسم الجزء الميكروسومي (microsomal fraction). وإذا زوّدت الميكروسومات الكبدية بـ NADPH، فإنها تستطيع القيام بالعديد من عمليات الأكسدة وإضافة مجموعة الهيدروكسيل. ومن المحتمل احتواء النظام الميكروسومي الكبدي على بروتين فلافيني وعلى بروتين يحتوي على حديد غير هيمي، ويستطيع كلا البروتينين أن يتعرضا لتفاعلات عكسية من الأكسدة والاختزال، كما يحتوي هذا النظام أيضاً على سيتوكروم فريد يسمى سيتوكروم ب.٥، (cytochrome P₄₅₀) ولقد اشتق اسم هذا السيتوكروم من الحقيقة الناتجة عن تسمم هذا السيتوكروم بأول أكسيد الكربون إذ يظهر خط طيفي مميز على موجة ضوئية طولها ٤٥٠ نانومتر.

والسيتوكروم ب.٥، مادة لافئة للنظر، فهو يتقاسم بعض صفات الهيموجلوبين وبعض صفات سيتوكرومات الميتوكوندريونات. فهو كالهيموجلوبين يوجد بشكل يحتوي على حديد ثنائي التكافؤ (حديدوز)، وهذا الشكل يكون معقداً مع الأكسجين الجزئي (قارن مع الأوكسي هيموجلوبين، الفصل الثامن عشر). وهو على أية حال كالسيتوكرومات النموذجية يمكن أن يوجد بأشكال الحديدوز أو الحديدك. ونتيجة لذلك يشكل السيتوكروم ب.٥، حلقة تتألف من ثلاث مكونات بدلاً من زوج التأكسد والاختزال الذي تحتوي عليه السيتوكرومات الخلوية الأخرى. ولقد تم وصف أشكال مختلفة للشكل التخطيطي الموضح في الشكل ١٤-١٣، وهي تختلف بشكل أساسي فيما يتعلق بموقع دخول المادة العاشقة لليبيدات RCH_3 (lipophilic). إلا أن جميع هذه الأشكال التخطيطية تتفق في ظاهرة اعتماد الأكسدة على العامل المختزل الفعّال NADPH والذي يحوّل ذرة الحديد ثلاثية التكافؤ في السيتوكروم ب.٥،

إلى ذرة حديد ثنائية التكافؤ، كذلك تتفق هذه المخططات جميعاً على أن الأكسجين الجوي هو العامل المؤكسد النهائي وأنه يشكل مع السيتوكروم ب.، المختزل معقداً شبيهاً بالأوكسي هيموجلوبين.



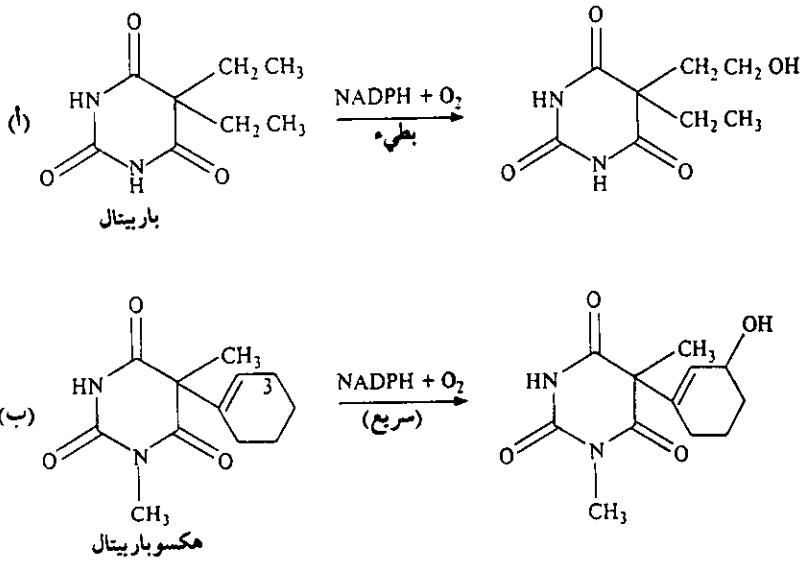
شكل ١٤ - ١٣

الدور المقترح لـ NADPH في عمليات التأكسد في الميكروسومات الكبدية

تلعب الوظيفة المتنوعة لنظام انزيم التأكسد (oxidase system) دوراً في العلوم الطبية. فهي تحدّد الفترة الزمنية التي تبقى فيها بعض الأدوية (مثل الباربيتورات barbiturates) بشكل فعال. وهي كذلك مهمة في الزراعة وفي كيمياء البيئة، ذلك أن الأكسدة في الميكروسومات هي واحدة من عوامل عديدة تحدّد الثبات ودرجة التحطم والسّميّة الاختيارية المستخدمة في مقاومة الآفات.

ويمكن استخدام عملية إضافة مجموعة الهيدروكسيل لنوعين من أدوية الباربيتورات لتوضيح كيفية عمل النظام الميكروسومي المعتمد على NADPH. فالباربيتال (barbital) لا يتحطم على نطاق واسع في معظم الثدييات، بل انه يُطرح دون أي تغيير، وهو بالتالي يصلح لأن يكون عقاراً مخدراً ذا تأثير طويل. وعلى النقيض من ذلك فإن الهكسوباربيتال (hexobarbital) يفقد فاعليته الكيميائية بسرعة وهو لذلك مخدر ذو تأثير قصير (شكل ١٤-١٤).

ويلعب نظام السيتركروم ب.هـ، دوراً أساسياً في الخطوات الأخيرة من بناء الستيرويدات. وتؤدي الخطوات الأولى لبناء الكولسترول من الايزوبنتيل ثنائي الفوسفات (الجزء ١٤-٩) الى تكوين مركب ذا سلسلة طويلة غير مشبعة جزئياً ويسمى السكوالين (squalene). ويتحول هذا المركب إلى الأوكسايد (epoxide) بواسطة النظام الميكروسومي في خلايا الكبد. ويؤدي إعادة ترتيب الروابط المزدوجة لمركب السكوالين الأوكسايدي (epoxide squalene) إلى تكوين شكل حلقي يؤدي في آخر الأمر إلى تكوين الكولسترول.



شكل ١٤ - ١٤

عملية إضافة مجموعة الهيدروكسيل لنوعين من أدوية الباربيتورات في الميكروسومات.

(أ) أيض الباربيتال (إضافة مجموعة الهيدروكسيل على السلسلة الجانبية)

(ب) أيض الهكسوباربيتال (إضافة مجموعة الهيدروكسيل على الحلقة).

ويمكن اعتبار الكولسترول المولّد للعديد من الستيرويدات في الحيوانات الراقية. وتحتوي هذه الستيرويدات على الاندروجينات (androgens) والاستروجينات (oestrogens) والبروجسترون (progesterone) والجلوكوكورتيكويدات (glucocorticoids) والكورتيكويدات (corticoids) مثل الالدوستيرون (aldosterone) ، ولقد تم ذكر بعض الستيرويدات في الفصل الثاني. ويتم صنع النوعين الأخيرين من الستيرويدات بشكل رئيسي في خلايا القشرة الكظرية (adrenal cortex) . إن معظم الخطوات الداخلة في بناء هذه المجموعات من الستيرويدات تحتوي على نظام الأكسدة الميكروسومية .

الفصل الخامس عشر

أيض النيتروجين وبيوكيمياء الأحماض الأمينية

Nitrogen Metabolism and the

Biochemistry of Amino Acids

١٥ - ١ تثبيت النيتروجين (Nitrogen fixation)

يعد النيتروجين الجوي المصدر الأساسي للنيتروجين الموجود في البروتينات والأحماض النووية والمكونات النيتروجينية الحيوية الأخرى في جميع الخلايا الحية. وعلى أية حال، فإنه ليس بإمكان النباتات الراقية أو الحيوانات أن تستخدم النيتروجين الجوي مباشرة، غير أنها تعتمد على نشاط أنواع قليلة نسبياً من البكتيريا والطحالب الخضراء المزرقة القادرة على تحويل النيتروجين الجوي إلى أمونيا. إن هذه العملية المسماة بتثبيت النيتروجين هي خطوة أساسية في دورة النيتروجين، إذ تتحول مركبات الأمونيوم بعد ذلك إلى مركبات نيتريت ونترات في التربة، وإلى مركبات نيتروجينية عضوية في النباتات. وعندما تموت النباتات والحيوانات وتحلل، يعود معظم هذا النيتروجين إلى التربة أو البحر. وتحتوي فضلات الحيوانات أيضاً على مواد نيتروجينية تتحلل إلى مركبات نيتروجينية لاعضوية بسيطة. ومن ناحية أخرى فإن قسماً من النيتروجين المثبت من قبل البكتيريا المكونة للنترات (nitrifying bacteria) يعود ثانية إلى الجو بواسطة نشاط البكتيريا المحطمة للنترات (denitrifying bacteria)

وفي العصر الحاضر، يقوم الإنسان بشكل متزايد باستبدال العملية الطبيعية لتثبيت النيتروجين بتفاعلات تثبيت صناعية مثل طريقة هابر (Haber). وتستعمل مركبات الأمونيوم والنترات الناتجة بواسطة عمليات كيميائية كأسمدة لتحل محل المركبات النيتروجينية التي تخسرهما التربة الزراعية عند جني المحاصيل، وبرغم ذلك، فإن تثبيت النيتروجين بواسطة الكائنات الحية الدقيقة مسؤول إلى درجة كبيرة عن ابقاء توازن مركبات النيتروجين في النظام الحيوي (biosphere). ونظراً لاعتماد الإنسان على البروتين النباتي فإن أهمية تثبيت النيتروجين في الطبيعة يبقى أمراً أساسياً. ولهذا السبب يحاول علماء البيولوجيا الآن التعرف على النظام الجيني في البقوليات إذ أنه المسؤول عن تقبل البكتيريا المثبتة للنيتروجين. وكثيراً ما ينظر إلى هندسة الجينات بتفهم وقلق إلا أنه لن يكون هناك أي اكتشاف جيني (وراثي) يوازي في أهميته ذلك الاكتشاف الذي يؤدي إلى ابتكار مجال أوسع من النباتات القادرة على الاتحاد مع البكتيريا المثبتة للنيتروجين، عندها سيكون التوفير في الطاقة وفي استعمال الاسمدة هائلاً. وحتى أن افقر الأمم ستستطيع كفاية نفسها من البروتين.

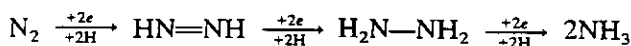
وتطرح آلية تثبيت النيتروجين بواسطة الكائنات الحية الدقيقة مسائل محيرة للبيولوجيين والبيوكيميائيين. إن جزيء النيتروجين مادة غير فعالة إلى حد كبير على درجات الحرارة العادية وتحت ضغط جوي اعتيادي. إن طاقة التنشيط (الجزء ٦-٦) للتفاعل المؤدي للحصول على الأمونيا من النيتروجين عالية جداً. وعلى الرغم من هذا العائق في وجه التفاعل والذي يبقى كبيراً وحتى في درجات الحرارة العالية إذا لم يتوافر ضغط يعادل عدة مئات المرات من الضغط الجوي. وإنها حقيقة مذهلة وجود عدة أنواع من الأحياء الدقيقة تختلف تماماً عن بعضها إلا أن لها القدرة على اختزال النيتروجين إلى الأمونيا على درجة حرارة وضغط ورقم هيدروجيني تتلاءم ووجود الحياة.

وتوجد بعض الكائنات الحية الدقيقة المثبتة للنيتروجين في التربة في حين يوجد بعضها الآخر في عقيدات جذور النباتات وبعضها الآخر يعيش في الماء. أن بعض انواع بكتيريا التربة القادرة على تثبيت النيتروجين بكتيريا هوائية (مثل الأزوتوباكتر Azotobacter) غير أنه يبدو أن البكتيريا اللاهوائية تساهم بشكل اكبر في تثبيت النيتروجين ومن انواع هذه البكتيريا الكلوستريديوم (Clostridium) وهو جنس ينتشر بشكل عام في معظم أنواع التربة. وقد أجريت على هذا الجنس معظم الأبحاث الحديثة في الكيمياء الحيوية والخاصة بتثبيت النيتروجين. وهناك كائنات حية دقيقة تنتمي للجنس رايزوبيوم (Rhizobium) تدخل في علاقات تكافلية مع بقوليات عديدة (كالبرسيم والفاصوليا والفول . . . الخ). وترتبط عدة أنواع من الرايزوبيوم بالعقيدات الموجودة على جذور هذه النباتات، وهي قادرة على تحويل غاز النيتروجين الى المجموعات الأمينية في الأحماض الأمينية، وربما تتكون أيونات الأمونيوم أثناء هذه العملية كمركب وسطي. وما يثير الانتباه في عقيدات الجذور احتوائها على نوع من الهيموجلوبين المسمى ليجهيموجلوبين (leghaemoglobin) ذلك الذي يؤدي وجوده إلى اعطائها اللون البرتقالي عادة. والغريب أن الصبغة توجد خارج البكتيريا المقترنة مع عقيدات الجذور مع أنها لا توجد أبداً في البقوليات الخالية من البكتيريا. وهناك مثال هام ثالث على تثبيت النيتروجين تقدمه أنواع معينة من الطحالب الخضراء المزرقة ويعتمد انتاج الرز في البلاد الآسيوية على وجود هذه الطحالب في مياه حقول الرز. وينتهي الأمر بهذه الطحالب بالموت والتحلل مطلقة الأمونيا وأيونات النترات التي تمتص فيما بعد من قبل جذور نبات الرز أثناء نموه. وتساهم عدة مجموعات من بكتيريا التركيب الضوئي في خزن النيتروجين في الماء.

وبالرغم من أهميتها، فإن الآلية البيوكيميائية لتثبيت النيتروجين ما تزال غير مفهومة تماماً، ويجب اعتبار النبذة التالية عن الموضوع غير كاملة وفي بعض المواضع قائمة على الافتراض والحدس. ولقد تم اثبات وجود ثلاث عمليات مترابطة ينتج في

الأولى منها الطاقة اللازمة لتفاعل انزيم النيتروجينيز (nitrogenase) ، وتعتمد هذه العملية على وجود الطاقة ، وينتج عنها تكوين الشكل المختزل للفيريدوكسن وهو بروتين يحتوي على الحديد غير الهيمي . وكذلك على السيستين (cysteine) وعلى شكل متغير من الكبريت . إنَّ هذا النوع من حوامل الالكترونات مهم من حيث أنه يشابه ولكن لا يطابق البروتينات المحتوية على الحديد غير الهيمي والتي تشارك في التفاعل الضوئي في عملية التركيب الضوئي ؛ وفي عملية نقل الالكترونات في الميتوكوندريونات وربما في نقل الالكترونات في الميكروموسومات أيضاً (الأجزاء ٨-٨ و ٤-١٤ و ٤-١٠) .

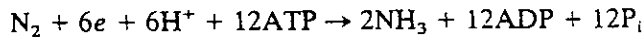
وبالإضافة الى الفيريدوكسن ، فإن جسيمين بروتينيين معقدين يعدّان من المركبات الهامة في نظام تثبيت الهيدروجين . ويحتوي الجسيم الأول وهو الأصغر على الحديد غير الهيمي في حين يحتوي الجسيم الثاني على أيونين من الموليبدنم وحوالي ثلاثين ذرة من كل من الحديد والكبريت المتغير . ولا يوجد حتى الآن تفسير لكيفية عمل هذه الجسيمات ، ويوضح الشكل (١-١٥) فرضية عامة عن مدى عملها . ينتج عن الأيض قوة مختزلة على شكل NADH ، بعد ذلك تنتقل الالكترونات الى الفيريدوكسن الذي يتعرض فيه الحديد إلى تغيرات تكافؤية تتمثل في حالتي الحديدوز والحديدك . ثم تنتقل الالكترونات عبر الجسيم الأول إلى الجسيم الثاني والذي يحوّلها إلى مركبات وسطية تؤدي إلى تكوين الأمونيا من غاز النيتروجين . وكما هي الحال في العديد من عمليات الاختزال الحيوية ، يحتاج انتقال كل زوج من الالكترونات إلى زوج من البروتونات . ويمكن هنا تمييز ثلاث خطوات اختزالية :



وقد لا تتكون المركبات الوسطية [ثنائي الايمايد (di-imide) والهيدرازين (hydrazine)] على هذا النحو في الخلية غير أنها قد تكون مرتبطة مع الجسيم الثاني (شكل ١-١٥) .

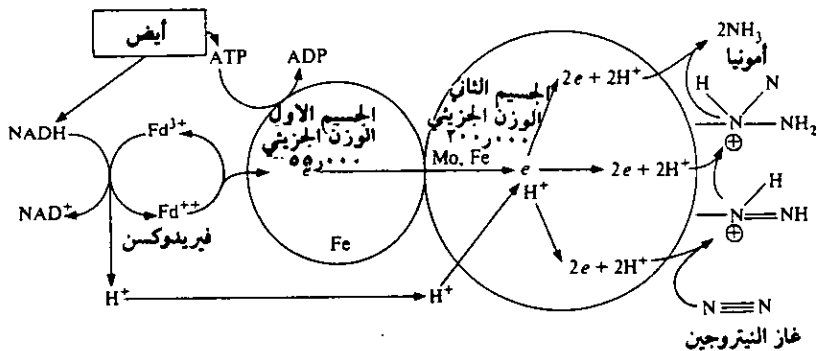
وبالإضافة الى الالكترونات والبروتونات، يتطلب نظام تثبيت النيتروجين

التزويد بكميات كبيرة من ATP :



والوظيفية الحقيقية لـ ATP غير واضحة تماماً، بالرغم من أنه قد ذكر بأنه يرفع

مستويات الطاقة للجسيمات البروتين عن طريق إدخال تغييرات تركيبية مما يؤدي إلى تنشيط المركبات الوسيطة النيتروجينية .



شكل ١٥ - ١

نموذج لنظام تثبيت النيتروجين

ومن ناحية عملية، فقد يبدو غريباً أن معظم النيتروجين الذي يدخل جذور

النباتات من التربة يكون بشكل نترات. وتفسير ذلك أنه بمجرد أن يتم تثبيت

نيتروجين الجو على شكل أمونيا، تقوم بعض الكائنات في التربة بأكسدة الأمونيا الى

نيتريت ثم إلى نترات. وهي تقوم بهذا لكي تستعمل الطاقة الناتجة من التفاعل

التأكسدي المنتج للطاقة. ويتم الأكسدة لتكوين النترات بواسطة بكتيريا تنتمي إلى

الجنس نايتروزوموناس (*Nitrosomonas*) ثم تقوم النايتروباكتريا (*Nitrobacter*) بأكسدة

النيتريت إلى النترات الذي يدخل بعضه إلى جذور النباتات .

ولما كانت النباتات لا تملك القدرة على بناء الأحماض الأمينية مباشرة من النترات، فإن النترات التي امتصتها تتحول ثانية إلى أمونيا، إذ يقوم أولاً انزيم نترات ريدكتيز (nitrate reductase) بتحويل النترات إلى نيتريت، وتعود أهمية هذا الانزيم لإحتوائه على الموليبدنيم كما هو الحال في الجسيم الثاني في نظام تثبيت النيتروجين في البكتيريا، ثم يختزل النيتريت إلى الأمونيا في تفاعل يحفزه انزيم نيتريت ريدكتيز (nitrite reductase) وهو انزيم يحتوي على الحديد المبني على شكل نظام حلقي من البورفيرين (porphyrin). ويعد NADH و NADPH مصدرين للقوة المختزلة في هذا التفاعل والتفاعل السابق أيضاً.

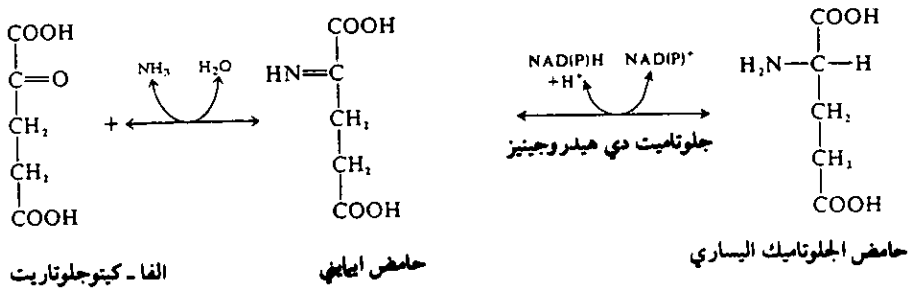
١٥ - ٢ بناء المجموعات الأمينية وتحويلها إلى أحماض كيتونية

(Synthesis of amino groups and their transfer to keto acids)

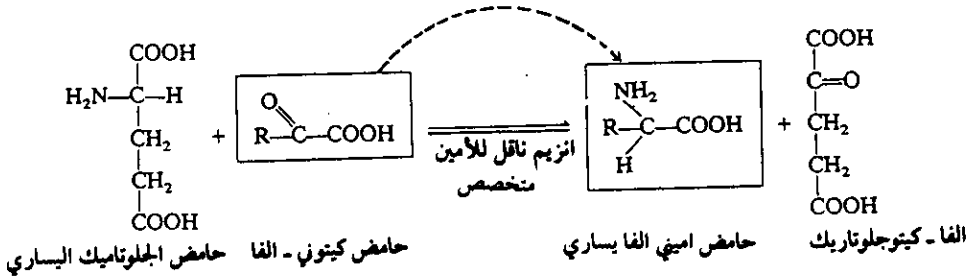
تستطيع خلايا معظم الكائنات الحية تحويل الأمونيا الى المجموعة الأمينية - ألفا (α - amino group) الموجودة في الأحماض الأمينية. وربما تكون هذه العملية أعظم في النباتات وفي الكائنات الحية الدقيقة حيث تعتمد الحيوانات إلى حد كبير في غذائها على أحماض أمينية جاهزة لبناء بروتيناتها. وتمتص جذور النباتات الأمونيوم أو أيونات النترات من التربة بسهولة. ثم تختزل النترات الممتصة إلى أمونيا بمساعدة بعض الانزيمات في أنسجة النباتات قبل تكوين المجموعات الأمينية (الجزء ١٥-١).

وعند ما تمتص جذور النباتات أملاح الأمونيوم المشعة (مثل $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$) أو عندما تحضن كائنات حية دقيقة كالخميرة في وسط يحتوي على مركبات أمونيوم مشعة، فإن الأحماض الأمينية ومركبات النيتروجين الأخرى تظهر فوراً وجود ذرات نيتروجين مشعة (^{15}N). ومن ناحية كمية فإن التفاعل البدائي الأكثر أهمية هو تحول الأمونيا

إلى حامض الجلوتاميك (glutamic acid). ويوجد الانزيم الذي يحفز هذه العملية وهو الجلوتاميت دي هيدروجينيز (glutamate dehydrogenase) بشكل رئيسي في ميتوكوندريونات خلايا النباتات والحيوانات، حيث يتم بناء ألفا - كيتو جلوتاريت (α - ketoglutarate) وهو مستقبل للأمونيا بواسطة انزيمات حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل. ويحتاج انزيم جلوتاميت دي هيدروجينيز إلى NADH أو NADPH كعامل مرافق لبناء الجلوتاميت، ويعتمد نوع العامل المرافق على مصادر الإنزيم. ويحتمل أن يؤدي التفاعل وهو تفاعل عكسي بشكل كلي إلى تكوين حامض إيميني (imino acid) من ألفا - كيتو جلوتاريت والأمونيا والذي يختزل بعدئذ إلى جلوتاميت بواسطة الكترولونات يقدمها NADH أو NADPH :



وبعد ظهور النيتروجين المشع والمشتق من الأمونيا ($^{15}\text{NH}_3$) في حامض الجلوتاميك، فإنه يظهر فوراً في أحماض أمينية أخرى على شكل ألفا (α - amino acids) في البروتينات. وتنتقل المجموعة الأمينية في حامض الجلوتاميك بسهولة إلى عدة أحماض كيتونية على شكل ألفا (α - keto acids) والتي تتحول بدورها إلى أحماض أمينية على شكل ألفا. وتسمى هذه العملية نقل مجموعة الأمين (transamination) ويحفزها انزيمات تسمى بالإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين (transaminases) ويمكن تمثيل التفاعل النموذجي، وهو تفاعل عكسي بحرية، بالطريقة التالية:



وإذا ما أخذنا بعين الاعتبار التفاعل السابق (ولكن بالإتجاه المعاكس)، فإنه يبدو جلياً أن الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين تزيل عناصر الأمونيا من الأحماض الأمينية اليسارية على شكل ألفا وتحررها إلى ألفا - كيتوجلوتاريت. وينحصر تأثير الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين على الأشكال اليسارية للأحماض الأمينية، وهناك انزيم ناقل لمجموعة الأمين خاص بكل منها. إن البيريدوكسال فوسفات أحد مشتقات الفيتامين ب، هو عامل أساسي (الجزء ١٥-٨).

وهنا يجب التأكيد على أن التحويلات المتبادلة بين ألفا - كيتوجلوتاريت وبين الجلوتاميت (والتي يتبعها تفاعل يحفز انزيم جلوتاميت دي هيدروجينيز) تزود آلية منفردة في عملية أيض الأحماض الأمينية فهي تسمح بإزالة مجموعات الأمين من معظم الأحماض الأمينية عن طريق تزويد هذه المجموعات إلى ألفا - كيتوجلوتاريت، وهذا التفاعل يحفز انزيم خاص ناقل لمجموعة الأمين. ثم يتحطم حامض الجلوتاميك المتكوّن لانتاج ألفا - كيتوجلوتاريت وأمونيا في تفاعل يحفز انزيم جلوتاميت دي هيدروجينيز. وكما سنرى فيما بعد، فإن هذه الأمونيا ذات خاصية سمية كبيرة للخلية، وإذا لم يتم طرحها فوراً فإنها تتحول إلى مركبات نيتروجينية أخرى يستفيد منها الجسم أو يخرجها (الأجزاء ١٥-٦ و ١٥-٧).

وعلى العكس من ذلك تتم عملية نقل مجموعة الأمين أثناء بناء معظم الأحماض الأمينية الموجودة في بروتينات النباتات إن لم يكن فيها جميعها، وهذه العملية

مقيّدة بشكل أكثر في الحيوانات وذلك لعدم وجود الأحماض الكيتونية على شكل الفا واللازمة لهذه العملية في الخلايا الحيوانية. وإذا ما زوّدت هذه الحيوانات بهذه الأحماض عن طريق غذائها حيث تكون عادة مفقودة في هذا الغذاء، فإنها تستطيع في غالب الأحيان تقبل مجموعات الأمين بواسطة تفاعل نقل مجموعة الأمين لتكوّن الأحماض الأمينية الأساسية.

والأسبارتيت اليساري (L - aspartate) شأنه شأن الجلوتاميت اليساري (L - glutamate) قد يعمل كمزود في مجموعات الأمين أثناء عملية بناء الأحماض الأمينية، أي أن هناك إنزيمات ناقلة لمجموعات الأمين خاصة تمكن الأسبارتيت اليساري وكذلك الجلوتاميت اليساري من أن يعمل كمزودين في تفاعلات عملية نقل مجموعة الأمين (شكل ١٥-٢). وينشأ معظم الأسبارتيت من عملية تفاعل نقل مجموعة الأمين للاوكسالواسيتيت بحيث يعمل الجلوتاميت اليساري كمزود في هذه الحالة. وبالطبع يتم بناء للاوكسالواسيتيت في تفاعلات حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل (الجزء ٩-٨).

١٥- ٣ فكرة عامة عن أيض الأحماض الأمينية

(General aspects of amino acid metabolism)

تحتل الأحماض الأمينية اليسارية موقعاً مركزياً في الأيض الخلوي حيث تحفز معظم التفاعلات البيوكيميائية بواسطة إنزيمات تتألف من أحماض أمينية يسارية. وعلاوة على ذلك ترتبط مسارات بناء الأحماض الأمينية وهدمها مع المسارات البيوكيميائية الأخرى للكربوهيدرات والأحماض الدهنية. لذا، لا يمكن عزل الكيمياء الحيوية للأحماض الأمينية عن تلك للمجموعتين الآخرين من المركبات البيولوجية الهامة.

وبإمكان النباتات الخضراء وعدة أنواع من البكتيريا بناء الأحماض الأمينية اليسارية من مركبات كربونية بسيطة نسبياً كالسكر الثلاثي المفسفر أو أحماض حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل، وهذه بدورها نواتج عملية أيض الدهون والكربوهيدرات (الفصول التاسع والعاشر والحادي عشر). ويستطيع الأوكسالواسيتيت أن يعمل مولداً للهياكل الكربونية لخمسة أحماض أمينية. أما الحيوانات فقد فقدت القدرة على بناء حوالي تسعة أحماض أمينية، لذا، يجب الحصول على هذه الأحماض «الاساسية» عن طريق غذائها (الجزء ١٥-٤).

وتؤدي عملية هدم الأحماض الأمينية إلى تكوين الأمونيا ومركبات نيتروجينية أخرى. وتتحول أغلبية الهياكل الكربونية الباقية إلى أحماض حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل أو إلى بيروفيت أو إلى برويونيت (propionate) أو إلى اسيتيل مرافق انزيم أ. وكما أوضحنا في الفصل الثاني عشر، فإن بإمكان العديد من هذه الأحماض الخالية من النيتروجين أن تعمل كمولدات لعديدة السكر، وفي الحيوانات فإن الاسيتيل مرافق انزيم أ يتأكسد فقط بواسطة حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل أو يستخدم في بناء الليبيدات. وبالإضافة إلى هذا، تزود عدة أحماض أمينية المادة الخام اللازمة لبناء أنواع أخرى من المركبات الهامة كالبيورينات والبورفيرينات. ويلخص الشكل ١٥-٣ بعض هذه التفاعلات الأيضية، أما بناء البروتين فإنه يشكل موضوعاً خاصاً نوعاً ما سنتطرق إليه على حدة في الفصل السادس عشر.

تعتمد الحيوانات بطريقة مباشرة أو غير مباشرة على النباتات للحصول على حاجتها من المواد الغذائية، وبالتالي للحصول على الأحماض الأمينية لبناء البروتينات. ويحتاج الحيوان البالغ غير الحامل (non-pregnant) وغير المرضع (non-lactating) لأن يحافظ على مستوى معين من البروتين في غذائه من أجل بقاء

وسلامة انسجته، وللسماح بنمو الشعر والأظافر. وفي الإنسان البالغ تبلغ الحاجة اليومية للبروتين حوالي ١ غرام لكل كيلو غرام من وزن الجسم. وإذا ازداد مستوى الغذاء من البروتين فوق مستوى الحد الأدنى اللازم للحفاظ على الصحة، فإن الحيوان لا يظهر زيادة كبيرة في محتوى جسمه من البروتين، بل تهدم الأحماض الأمينية الزائدة والممتصة بواسطة الأمعاء حيث يتخلص الجسم من نيتروجين مجموعات الأمين وذلك بإخراجها على شكل يوريا أو حامض اليوريك. وهكذا يزداد اخراج النيتروجين بشدة عندما يستهلك الفرد كميات زائدة من البروتينات. وفي الوقت نفسه، يتم تحويل الهياكل الكربونية للأحماض الأمينية بطريقة مباشرة أو غير مباشرة إلى الأوكسالواسيتيت (وبالتالي إلى جلايكوجين) أو إلى الاسيتيل مرافق انزيم أ (والذي يمكن اكسدته بواسطة حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل أو استخدامه في بناء الدهون). وتحدد الطريقة التي يتم بواسطتها تحطم الحامض الأميني ما إذا كان هذا الحامض قابلاً للتحويل إلى جلوكوز (glucogenic) أو إلى أحماض كيتونية (ketogenic) (الجزء ١٥-٤).

وتتحطم بروتينات جسم الحيوان ويتم بناء بروتينات جديدة مكانها، وبمعنى آخر، هناك حالة فيض أيضي (metabolic flux) بحيث يحدث انقلاب دائم تتحطم أثناءه الأنسجة البروتينية بلا توقف، ويتم استبدالها بأنسجة أخرى. وقد يكون هذا الانقلاب سريعاً كما هي الحال في بروتينات الكبد أو البلازما حيث تتراوح فترة نصف الحياة بين سبعة وعشرة أيام، بينما تصل فترة نصف الحياة لبروتينات العضلات والجلد إلى عدة أشهر. وإن الأحماض الأمينية المتحررة من تحطم بروتينات الأنسجة تدخل في بناء بروتينات جديدة، وقد لا يتم هذا إلا بعد تحوّل هذه الأحماض الأمينية إلى أحماض أمينية أخرى. وهذه العملية ليست فعّالة بشكل تام، ولذا تهدم بعض الأحماض الأمينية أثناء العملية ويتم اخراج نيتروجينها. وهكذا يحتاج كل حيوان إلى

غذاء بروتيني لتعويض هذه الخسارة. وإذا لم يكن غذاء الحيوان كافياً من حيث احتوائه على البروتينات، فإن مشكلة عدم الفعالية تزداد مما يضطر الحيوان إلى تحطيم بروتينات يمكن الاستغناء عنها نسبياً وخاصة تلك الموجودة في الكبد بحيث تزود هذه البروتينات الأحماض الأمينية اللازمة لبناء الانزيمات الضرورية والتي لا غنى عنها. ويقل تحت هذه الظروف افراز النيتروجين الى مستوى منخفض جداً بينما تبدأ الأعراض المميزة للنحول (emaciation) بالظهور.

وأثناء حالات المجاعة الكاملة يتزود الحيوان بالطاقة عن طريق استخدام مخزون الجلايكوجين والليبيدات أولاً. وعندما تنضب هذه المصادر في آخر الأمر، يضطر الحيوان الى تحطيم بروتيناته للحصول على الطاقة حيث تستخدم البروتينات الأقل ضرورة أولاً. لكن الأمر ينتهي أخيراً باستهلاك البروتينات الأساسية. وفي هذه المرحلة من المجاعة يزداد افراز النيتروجين بسرعة بسبب اخراج مجموعات الأمين الموجودة في الأحماض الأمينية. وينتهي الأمر بالوفاة عندما يتم استهلاك البروتينات الأساسية بشكل ملموس.

وتحتاج الحيوانات اليانعة أثناء مرحلة النمو وكذلك النساء الحوامل إلى كميات أكبر من الغذاء البروتيني بالمقارنة مع البالغين العاديين. وتظهر عليهم أعراض نقص البروتين في الغذاء أو أعراض المجاعة الكاملة بشكل أوضح كثيراً وخلال فترة مبكرة.

١٥ - ٤ الأحماض الأمينية الأساسية وغير الأساسية

(Essential and non-essential amino acids)

كما ذكرنا في الفصل الثالث فإن لكل بروتين بناءً أولياً محدداً ويتألف عادة من معظم الأحماض الأمينية العشرين. وإذا لم يتوافر للرايوسومات - ولسبب معين - أحد الأحماض الأمينية فإنه لا يمكن تكوين البروتين في هذه الحالة. وإذا حصل نقص مؤقت في أحماض أمينية معينة، فإن النباتات وبعض الكائنات الحية الدقيقة تستطيع بنائها من أحماض أمينية أخرى يصدف وجودها بكميات زائدة.

ولقد فتدت الحيوانات الراقية جزءاً من هذه المرونة في عملية البناء الحيوي، حيث لا يستطيع معظمها بناء الهياكل الكربونية لتسعة أحماض أمينية، ولهذا يجب أن يحتوي الغذاء عليها أو على الأحماض الكيتونية التي تؤدي إلى بنائها. ولا يستطيع الحيوان أن يستمر بالحياة إذا لم يزود بهذه الأحماض الأمينية. لذا، تسمى بالأحماض الأمينية الأساسية. أما الأحماض الأمينية التي يستطيع الحيوان بناءها بنفسه فتعرف بالأحماض الأمينية غير الأساسية.

وتصنف الأحماض الأمينية إلى أحماض أمينية أساسية وغير أساسية كما يبين الجدول (١٥-١). ويمكن زيادة قائمة الأحماض الأمينية الأساسية ففي الجرذان الصغيرة، وجد مثلاً أنه يمكن اعتبار الأرجينين والهستيدين أحماضاً أمينية أساسية بشكل جزئي حيث أن نمو هذه الحيوانات في هذا الطور سريع جداً، ويتطلب كميات من هذه الأحماض الأمينية أكثر من تلك التي يستطيع بناءها. وبالمثل فإن صغار الدجاج (الصيصان) تحتاج لتزويدها بكميات من الجللايسين رغم أن الدجاج البالغ يستطيع بناء كفايته من الجللايسين. وعلاوة على ذلك، يمكن اعتبار السيستين

(cysteine) حامضاً أمينياً غير أساسي شريطة احتواء الغذاء كميات كافية من الكبريت على شكل ميثيونين (methionine) . وتستطيع الحيوانات بناء البروتين من الفينيل الانين الذي هو بحد ذاته حامض اميني أساسي . وهكذا إذا احتوى الغذاء على مقدار كاف من الفينيل الانين لتزويد الكميات اللازمة من هذين الحامضين الأمينيين عندها يمكن اعتبار التايروسين حامضاً أمينياً غير أساسي . وبما هو جدير بالذكر أن جميع الأحماض الأمينية غير الأساسية قابلة للتحويل إلى جلوكوز، في حين أن العكس ليس صحيحاً.

ولمعرفة ما إذا كان الحامض الأميني أساسياً أم لا فإن الطريقة المتبعة عادة هي اعطاء الحيوان طعاماً خاصاً كاملاً من جميع النواحي على ألا يحتوي ذلك الطعام على الحامض الأميني قيد الاختبار أو التجربة . ويمكن تحقيق هذا الأمر بعدم اعطاء الحيوان أية بروتينات بل خليطاً من الأحماض الأمينية لتعوض عنها . فإذا كان الحامض الأميني أساسياً بالفعل ، فإن الحيوان سيعاني تحت هذه الظروف من توازن نيتروجيني سلبي بمعنى أن الكمية التي سيخرجها من النيتروجين ستزيد عن تلك التي يتناولها منه . وينتج هذا عن عملية تحطيم البروتينات الأقل ضرورة لإطلاق الحامض الأميني الناقص والضروري لبناء البروتينات ذات الحاجة الملحة . ويأتي الفائض من النيتروجين الذي يتم إخراجها من عملية هدم الأحماض الأمينية غير الأساسية والاكثريشيوياً والتي تحررت من تحطيم البروتينات الأقل ضرورة . وهكذا فإن غذاء ينقص منه حامض أميني أساسي ينتج أعراضاً مشابهة لتلك الناتجة عن غذاء يحتوي على كمية قليلة جداً من البروتين . ويؤدي النقص الطويل الأمد في حامض أميني أساسي إلى منع النمو، كما أنه يسبب أمراض سوء التغذية وربما الموت أيضاً وخاصة في الحيوانات التي تمر في طور النمو والتي تحتاج إلى بناء كميات كبيرة من البروتينات .

جدول ١٥ - ١

الأحماض الأمينية الأساسية وغير الأساسية

أحماض أمينية غير أساسية	أحماض أمينية أساسية
الانين	ميثيونين
ارجينين	ثريونين
حامض الاسبارتيك	تريبتوفان
سيستين	فالين
حامض الجلوتاميك	لوسين +
جلاليسين	ايزولوسين ‡
هستيدين	لايسين ‡
هيدروكسي بربولين	فينيل الانين ‡
برولين	تايروسين ‡
سيرين	

+ الحامض الأميني قابل للتحويل إلى أحماض كيتونية.

‡ الحامض الأميني قابل للتحويل إلى جلوكوز وإلى أحماض كيتونية.

الأحماض الأمينية التي لم يوضع إشارة إلى جانبها قابلة للتحويل إلى جلوكوز فقط (الجزء

١٢-٤).

يحتوي العديد من البروتينات النباتية على كميات قليلة نسبياً من بعض الأحماض الأمينية الأساسية للحيوانات. وبشكل خاص يوجد الميثيونين واللايسين بكميات صغيرة، وهذا يعني أنه قد تتطور بعض أمراض نقص التغذية عند الحيوان الذي يتناول غذاءً نباتياً سيء التوازن.

إن عدة بروتينات حيوانية ومنها تلك الموجودة في العضلات والحليب والبيض تحتوي على جميع الأحماض الأمينية بكميات مناسبة لتغذية كاملة للحيوان .

وتمثل الحيوانات المجترة كالأغنام والأبقار حالة خاصة، فهي لا تقاسي من نقص في الأحماض الأمينية الأساسية تحت الظروف الاعتيادية بالرغم من أن علفها قد لا يحتوي على كميات كافية منه . ويعود السبب في ذلك الى الكائنات الحية الدقيقة التي تعيش في معدتها المتكيفة بشكل خاص والقادرة على بناء جميع الأحماض الأمينية الأساسية والفيتامينات . ويستفيد الحيوان من هذه المواد عندما يتم هضم البكتيريا في وقت لاحق .

١٥ - ٥ النموذج العام لبناء الأحماض الأمينية وهدمها

(The general pattern of amino acid synthesis and catabolism)

يتم اشتقاق الهيكل الكربوني لكل من الأحماض الأمينية العشرين من مولدات بسيطة . وهكذا نجد أن كلاً من حامضي حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل وهما الفا - كيتوجلوتاريت والأوكسالواسيتيت يمكن أن يعطيا خمسة أحماض أمينية . إن ٣- فوسفو حامض الجليسريك، المركب الوسطي في عملية التحليل الجلايكولي، يعمل مولداً لأربعة أحماض أمينية في حين تتولد ثلاثة أحماض أمينية من البيروفيت . إن الاريثروز-٤- فوسفات والذي يتم بنائه في حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة وكذلك الفوسفو اينول بيروفيت يقومان بتزويد ذرات الكربون اللازمة لبناء الفينيل الانين والتايروسين والتربتوفان . ويبين الجدول ١٥-٢ ملخصاً لأصل الهياكل الكربونية للأحماض الأمينية . وهناك حامضان امينيان هما اللايسين والهستيدين لا يتطابقان بسهولة مع هذا المخطط . ويختلف بناء اللايسين في المجموعات المختلفة للكائنات

الحية، إذ أن اللايسين حامض أميني أساسي في معظم الحيوانات. وتزود حلقة البيورين في ATP معظم الذرات لبناء الهستيدين.

وهناك تنوع كبير في نمط بناء الحامض الأميني في الطبيعة، وسنقتصر هنا على ذكر بعض المسارات الرئيسية في غالبية الحيوانات وبعض الكائنات الحية الدقيقة. إن المسارات الممثلة بخطوط متقطعة في الشكل ١٥-٢ لا تحصل إلا في النباتات الخضراء أو في كائنات حية دقيقة معينة ويحتمل عدم وجودها في الحيوانات، مما يدل على أن هذه الأحماض الأمينية أساسية ويجب تزويدها بواسطة الغذاء (الجزء ١٥-٤). ومن المناسب عادة أن تصنف الأحماض الأمينية في مجموعات فمثلاً عائلة الأحماض الأمينية المنتمة إلى الفا - كيتو جلوتاريت تشارك جميعها في مولد واحد ولها مصائر متشابهة، كما أن هناك امكانية للتحويل المتبادل بين الأحماض الأمينية لهذه المجموعة.

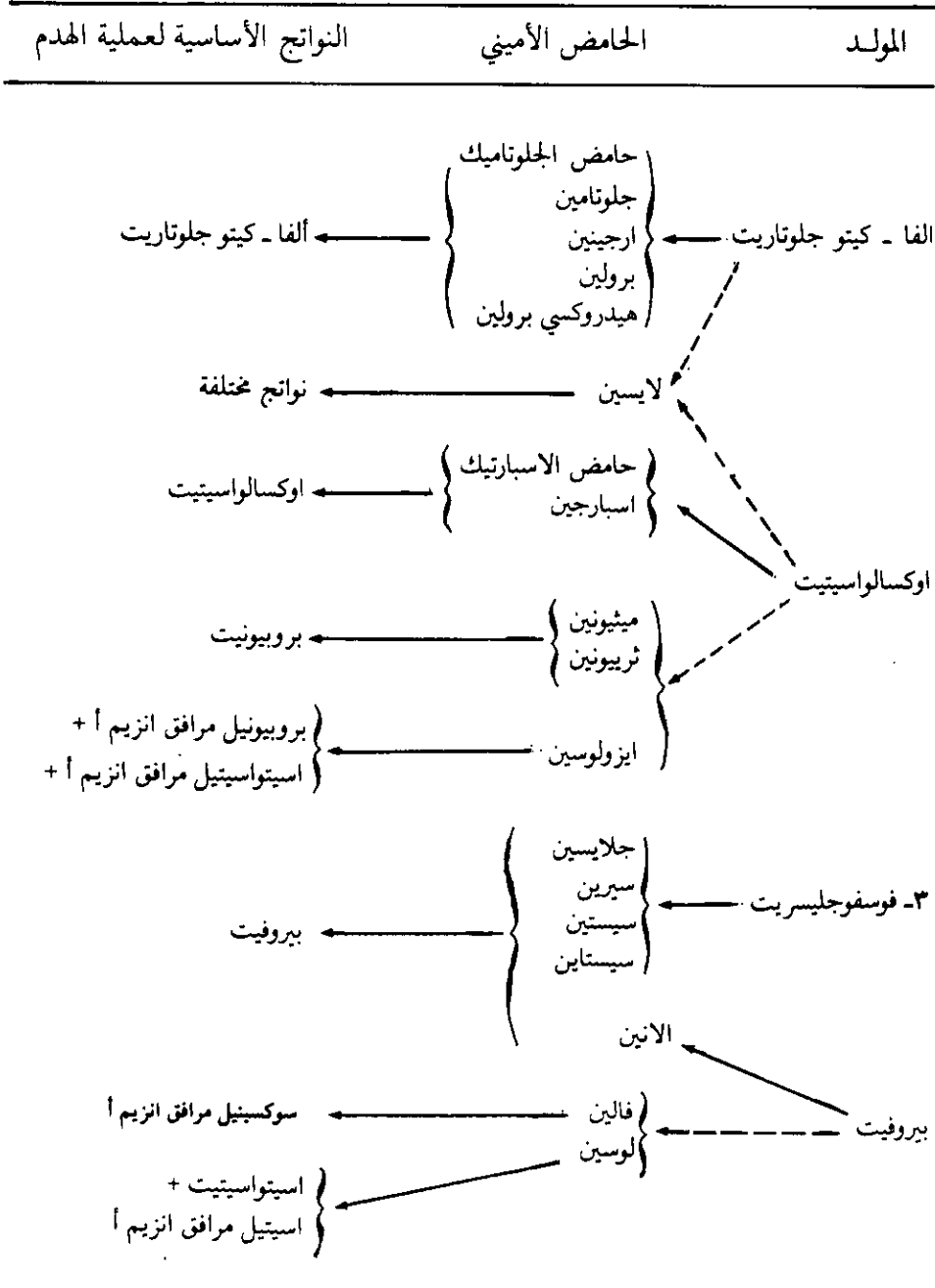
ويوضح الجدول ١٥-٢ النواتج الرئيسية لعملية هدم الهياكل الكربونية للأحماض الأمينية. ويتحول معظم هذه النواتج الى كربوهيدرات كما أوضحنا ذلك في الفصل الثاني عشر أو أنها تتعرض إلى اكسدة كاملة بواسطة حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل (الجزء ٩-١١).

١٥ - ٦ إخراج النيتروجين في الحيوانات

(Nitrogen excretion in animals)

التفاعل الأول في عملية هدم الأحماض الأمينية هو عادة إزالة مجموعة الأمين في الموقع ألفا بواسطة عملية نقل مجموعة الأمين مما ينتج عنه الحامض الكيتوني المرافق. وهكذا تتحول مجموعة الأمين إلى الأوكسالواسيتيت أو الفا - كيتو جلوتاريت منتجة الاسبارتيت أو الجلوتاميت على التوالي:

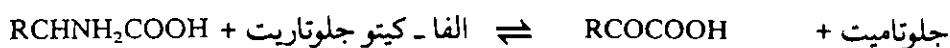
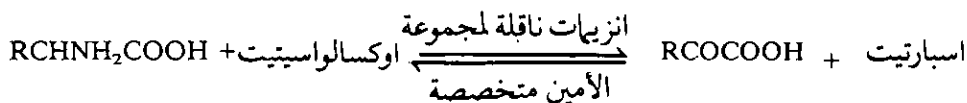
مصدر الهياكل الكربونية للأحماض الأمينية ومصيرها الهدمي الأساسي



+ توضح أن للمركب قابلية للتحويل إلى أحماض كيتونية (الجزء ١٠-٧).

(الخطوط المتقطعة توضح بأن هذه المسارات لا تحدث إلى حد كبير في النباتات)

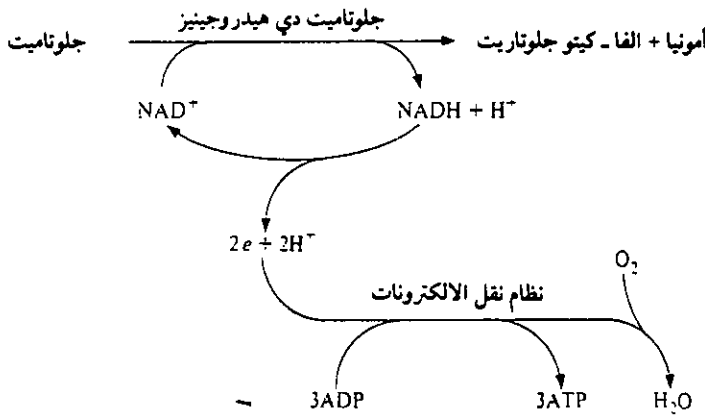
المولد	الحامض الأميني	النواتج الأساسية لعملية الهدم
اريثروز-4- فوسفات	$\left\{ \begin{array}{l} \text{فينيل الانين} \\ \text{تايروسين} \\ \text{تريبتوفان} \end{array} \right\}$	حامض اسيتواسيتيك ⁺ + فيوماريت
فوسفوانول بيروفيت		نواتج مختلفة
حلقة البيورين في ATP		الفـا - كيتوجلوتاريت
	هستيدين	



ويستطيع الأسبارتيت بدوره أن يمرر مجموعة الأمين إلى الفـا - كيتوجلوتاريت. ويتأكسد معظم حامض الجلوتاميك المتكوّن بهذه الطريقة بفعل تأثير الانزيم جلوتاميت دي هيدروجينيز والذي تم ذكره في الجزء ١٥-٢ والموجود في الميتوكوندريونات. وينتج عن ذلك التفاعل انتاج الأمونيا وNADH وإعادة توليد الفـا - كيتوجلوتاريت. وينتج عن إعادة اكسدة NADH بواسطة نظام نقل الالكترونات في الميتوكوندريونات تكوين ATP بواسطة الفسفرة التأكسدية (الفصل الثامن عشر).

ويخرج العديد من الحيوانات المائية أيون الأمونيوم. وهو بشكل خاص المادة النيتروجينية الرئيسية التي تخرجها اللافقاريات المائية. وبالرغم من أن الأسماك العظمية تتخلص من الأمونيا بإزالتها من خلال خياشيمها إلا أن الحيوانات

الأخرى قد طوّرت آليات عديدة لإخراج النيتروجين في طرق أقل سمية. فالأسماك الغضروفية (مثل كلب البحر) والبرمائيات المائية والثدييات لا تخرج النيتروجين على شكل أمونيا ولكن على شكل اليوريا (urea) (جدول ١٥-٣) التي تعتبر أميد (amide) حامض الكربونيك. واليوريا مركب ذائب غير ضار نسبياً، لذلك يُمكن للحيوانات التي تمثل فيها اليوريا الشكل الرئيسي لعملية الإخراج النيتروجيني أن تجمع تركيزات عالية منها إلى حد ما دون تأثيرات خطيرة. وهكذا فإن تركيز أيون الأمونيوم البالغ ٢.٠ ملغم لكل ١٠٠ مليلتر في دم الفقاريات هو تركيز عالٍ إلى حد غير طبيعي، في حين أن التركيز الطبيعي لليوريا في دم الثدييات هو حوالي ٤٠ ملغم



شكل ١٥ - ٤

دور انزيم الجلوتاميت دي هيدروجينيز في تحرير الأمونيا من الجلوتاميت

لكل ١٠٠ مليلتر. ولهذا الأمر نتيجة هامة، فهو يُمكّن الثدييات والبرمائيات من إخراج النيتروجين في صورة مركزة ومن البقاء والاستمرار في الوسط البري حيث يشكّل الماء عاملاً ثميناً بالمقارنة مع الكائنات التي تعيش في وسط مائي.

ولسوائل الجسم في الفقاريات البحرية ضغط أسموزي أقل من ذلك في ماء البحر. وبالنسبة، فإن الماء سينتقل من جسم السمكة إلى الخارج بفعل الأسموزية لو لم يوجد آلية منظمة خاصة تمنع فقدان الماء (الفصل السابع عشر). وكما هي الحال

جدول ١٥ - ٣

النواتج النيتروجينية الاخراجية في الحيوانات

المركب	الحيوانات التي تخرجه
الأمونيوم (ammonium ion)	معظم اللافقاريات المائية، يتم اخراجه أيضاً بواسطة خياشيم الأسماك العظمية
اليوريا (urea)	الأسماك الغضروفية والبرمائيات والثدييات
ثلاثي ميثيل أمين أوكساييد (trimethylamine oxide)	تخرجه الكلية في الأسماك العظمية البحرية
حامض اليوريك (uric acid)	الحشرات والرخويات البرية والزواحف البرية والطيور. وفي معظم الثدييات يكون حامض اليوريك الناتج النهائي لأبيض البيورين وليس لأبيض الأحماض الأمينية
جوانين (guanine)	العناكب
الانتوين (allantoin)	ناتج عملية هدم البيورين في العديد من الثدييات (مثل الكلب). ويتم اكسدة الحامض بواسطة انزيم يوريكيز(uricase) الذي يحفز إزالة ذرة الكربون رقم ٦ لإنتاج الأانتوين. الفقاريات. وهو ناتج عن تحطيم فوسفات الكريتين (phosphate creatine) مخزن الطاقة في العضلات.
كريتينين (creatinine)	

في الحيوانات البرية، تعيش الأسماك البحرية في محيط يشكّل فيه الاحتفاظ بماء الجسم أمراً حيوياً. إن تركيز اليوريا في الدم عالٍ في الأسماك الغضروفية، وهذا الأمر يزيد من ضغطها الأسموزي ليصل إلى مستوى الضغط الأسموزي في ماء البحر، ويمنع بذلك فقدان الماء. ويحتوي البول في عدة أنواع من الأسماك العظمية البحرية على ثلاثي ميثيل أمين أو أكساييد وهو كاليوريا غير سام نسبياً، وذو قابلية عالية للذوبان.

أما من حيث الاحتفاظ بالماء، فتعتبر الطيور والحشرات الأكثر نجاحاً بين الحيوانات الأرضية، إذ تخرج معظم النيتروجين الزائد على شكل ثلاثي كيتوبورين (triketopurine) المسمّى بحامض اليوريك (uric acid) (الجدول ١٥-٣). وتخرج هذه المادة القليلة الذوبان في الماء على شكل صلب مما يعني أن قليلاً من الماء يضيع بسبب عملية الإخراج هذه. وتوصف هذه الحيوانات بأنها مخرجة لحامض اليوريك (uricotelic) بالمقارنة مع تلك التي تخرج النيتروجين بشكل رئيسي على شكل أمونيا أو يوريا والتي تعرف بالمخرجة للأمونيا (ammoniotelic) والمخرجة لليوريا (ureotelic) على التوالي. أمّا العناكب فيخرج النيتروجين منها أساساً على شكل البيورين المعروف بالجوآنين، وهو كحامض اليوريك الذي تخرجه الحشرات، يطرح على شكل مادة صلبة نسبياً.

ويحتوي بول الثدييات على عدة مركبات نيتروجينية. ويعتبر اليوريا أكثرها أهمية من ناحية كمية، ألا أنه توجد كميات صغيرة من حامض اليوريك والألاننتين والأمونيا والكريتينين (جدول ١٥-٣). وعلى عكس معظم اليوريت (urate) الناتجة عن الحيوانات المخرجة لحامض اليوريك (uricotelic)، ينتج حامض اليوريك من تحطيم قواعد النيوكليوتيدات في الأحماض النووية. وتحطّم بعض الثدييات حامض

جدول ١٥ - ٤

الكميات النسبية للمركبات النيتروجينية التي تخرجها الثدييات في حالة تزويدها
بغذاء عالٍ أو قليل في البروتين

المركب النيتروجيني	غذاء عالٍ في البروتين	غذاء قليل في البروتين	الفرق
اليوريا	٢٤	٦	١٨
الكريتينين	١	١	٠
الأمونيا	١	١	٠
حامض اليوريك	٢	١	١
مركبات أخرى	تقريباً ٢	تقريباً ١	تقريباً ١

اليوريك الى الألاتونين . ويتج الكريتينين من الكرياتين وهو مركب مثل فوسفات الكرياتين يعمل كمخزن للفوسفات ذات الطاقة العالية في العضلات (الجزء ٢٠-٤) . ومن جهة أخرى فإن اليوريا هي الناتج النهائي لعملية هدم البروتين ، لذا فإنه عندما تزود الثدييات بغذاء عالٍ من البروتين يزداد اخراج اليوريا بالمقارنة مع المركبات النيتروجينية الأخرى .

١٥ - ٧ بناء اليوريا في الثدييات (Urea synthesis in mammals)

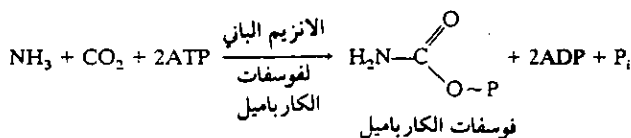
عندما يتم تحطيم الأحماض الأمينية في الثدييات ، فإن الناتج النيتروجيني الإخراجي هو اليوريا $[(H_2N)_2C=O]$ ولما كانت اليوريا ذائبة لدرجة كبيرة في الماء ، فإنه يتم اخراجها بسهولة عن طريق الكلى .

يتم بناء اليوريا بواسطة حلقة من التفاعلات تعرف بحلقة الاورنيثين (ornithine cycle) والاورنيثين حامض أميني من النوع الفاليس له وجود في بروتينات الحيوانات، وله الصيغة التالية: $H_2N(CH_2)_3CHNH_2COOH$. وكان كريس krebs أول من عرّف هذه الحلقة عام ١٩٣٢ عندما لاحظ أن إضافة كميات صغيرة من الاورنيثين أو الأرجينين يزيد الى درجة هامة من عملية بناء اليوريا بواسطة شرائح (slices) الكبد . ولقد تبين حديثاً أن للسيترولين (citrulline) تأثير منشط مشابه أيضاً .

وبناء اليوريا عملية مستهلكة للطاقة إذ يلزم ثلاثة جزيئات من ATP لبناء جزيء واحد من اليوريا . ومن الواضح أن الثدييات تنفق كميات لا بأس بها من الطاقة لكي تجعل نواتج عملية هدم النيتروجين غير ضارة . وتوجد جميع انزيمات حلقة الاورنيثين في الكبد بالرغم من وجود بعضها في أعضاء أخرى أيضاً (مثل الكلية والغدد المفرزة للحليب) . ويمكن تقسيم هذه الحلقة إلى خطوة تمهيدية يتبعها ثلاث خطوات أخرى . ويتم حدوث الخطوة التمهيدية والخطوة الأولى في ميتوكوندريونات الكبد في حين يتم حدوث الخطوتين الأخيرتين في السيتوسول . ويعتبر هذا مثلاً هاماً لتجزئ التفاعلات في مواقع معينة .

الخطوة التمهيدية

قبل الدخول في حلقة الاورنيثين، ترتبط أيونات الأمونيوم مع ثاني اكسيد الكربون والفوسفات لتكوّن مركباً ذا طاقة عالية يدعى فوسفات الكارباميل (carbamy phosphate) . إن حامض الكارباميك (acid carbamic) هو إسم آخر لحامض الأمينوفورميك (aminoformic acid) (H_2NCOOH) . وتشتق الفوسفات في فوسفات الكارباميل من ATP حيث يلزم جزيئان منه لانتاج جزيء واحد من فوسفات الكارباميل :



ويقدم فوسفات الكارباميل ذرة الكربون وواحدة من ذرات النيتروجين لجزيء اليوريا، في حين تشتق مجموعة الأمين الثانية من حامض الأسبارتيك.

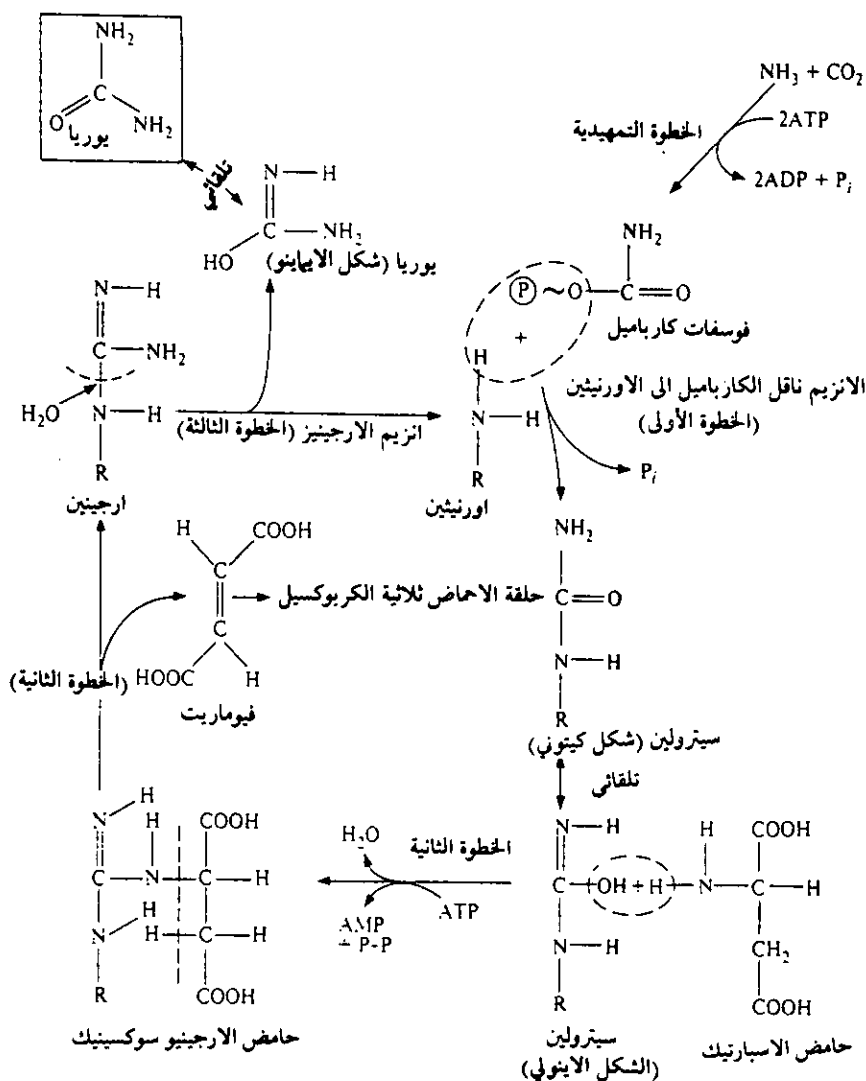
الخطوة الأولى

وفي هذا التفاعل، يتفاعل فوسفات الكارباميل مع حامض ثنائي الأمين (diamino acid) المسمى بالاورنيثين. ويعزى اسم تفاعلات هذه الحلقة الى الاورنيثين، والاورنيثين حامض يحتوي في جزيئه على خمس ذرات كربون، وهو بذلك يشبه حامض الجلوتاريك وحامض الجلوتاميك، ولما كان الاورنيثين يتكون ثانية في الخطوة الثالثة والنهائية لخطوات هذه الحلقة، لذا يمكن اعتباره كعامل مساعد مرافق (cocatalyst) (شكل ١٥-٥).

وتنتقل مجموعة الكارباميل من فوسفات الكارباميل إلى الأورنيثين بواسطة الانزيم ناقل الكارباميل الى الاورنيثين (ornithine carbamyl transferase) ويسمى الحامض الأميني المتكون بالسيترولين، أما الناتج الآخر فهو الفوسفات غير العضوي. ويتكون السيترولين من مجموعة كارباميل التي تتصل مع مجموعة الأمين الطرفية (أو تلك المجموعة في الموقع دلتا) للأورنيثين (شكل ١٥-٥).

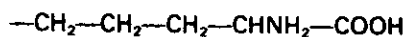
الخطوة الثانية

بعد ذلك تنتقل مجموعة أمين من حامض الأسبارتيك إلى مجموعة الكيتوكارباميل (carbamyl keto group) في السيترولين وذلك لتكوين الحامض الأميني الأرجينين (arginine). وهنا يجب أن نذكر بأن حامض الأسبارتيك يمكن أن ينشأ عن طريق عملية نقل مجموعة الأمين من حامض الجلوتاميك. وهكذا، وعن طريق تفاعل الإنزيم جلوتاميت دي هيدروجينيز، يمكن أن تنشأ ذرة النيتروجين فيه من أيونات الأمونيوم غير المرغوب فيها (الأشكال ١٥-٢ و ١٥-٥). وأخيراً تصبح ذرة النيتروجين هذه ذرة النيتروجين الثانية لجزيء اليوريا النهائي. إن هذا التفاعل هو مثال لتفاعل يكون فيه حامض الأسبارتيك جسراً نيتروجينياً يتحطم في النهاية من



شكل ١٥ - ٥

حلقه الأورنيثين لبناء اليوريا. تمثل R في هذه الحلقة المجموعة



الجانب المعاكس للجانب الذي تكون منه. ويسمى جزيء المركب الوسطي المزدوج بحامض الأرجينينو سوكسينيك (argininosuccinic acid). وتنشأ الطاقة اللازمة لتكوين الجسر النيتروجيني من ATP والذي يتحول بدوره إلى AMP وثنائي الفوسفات. ويبين الشكل (١٥-٥) توضيحاً تفصيلياً لهذه التفاعلات. ونتيجة لتحطيم

الجسر النيتروجيني، ينطلق الهيكل الكربوني للأسبارتيت على شكل فيوماريت. ويمكن للأسبارتيت أن يتكون ثانية من الفيوماريت وذلك بتحويله إلى حامض الأوكسالواسيتيك بواسطة انزيمات حلقة الأحماض ثلاثية الكربولسيل، والتي تتبعها عملية نقل مجموعة الأمين من الأوكسالواسيتيت الناتج.

الخطوة الثالثة

تتكون اليوريا أخيراً نتيجة التحليل المائي للارجينين، حيث يتولد الاورنيثين ثانية والذي يستطيع الدخول في دورة ثانية من دورات الحلقة. ومحفز هذا التحطيم الناتج عن عملية التحليل المائي لرابطة الكربون - النيتروجين إنزيمياً يعرف بالأرجينيز (arginase). إن أفضل طريقة لتصوّر هذا التفاعل هي في اعتباره تفاعلاً يؤدي إلى تكوين الشكل الايماينو الرينيبي لليوريا (imino resonance from of urea) والذي يليه إعادة ترتيب بين الجزئيات.

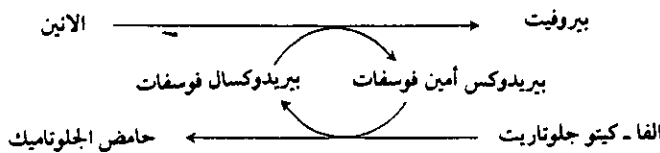
١٥ - ٨ دور مشتقات فيتامين ب_٦ في أيض الأحماض الأمينية

(The role of derivatives of vitamin B₆ in amino acid metabolism)

هناك عدد من الانزيمات التي تحفز التفاعلات المتضمنة للأحماض الأمينية تحتوي على مشتقات فيتامين ب_٦. ويوجد هذا الفيتامين على شكل الديهايد يعرف بالبيريدوكسال (pyridoxal) وعلى شكل أمين يعرف بالبيريدوكس أمين (pyridoxamine). وعلى أية حال، لا يشارك هذا الفيتامين مباشرة في عملية الأيض، إلا أنه يتحول أولاً على شكل مفسفر بواسطة ATP لتكوين بيريدوكسال فوسفات أو بيريدوكس أمين فوسفات والتي تظهر صيغها في الشكل (١٥-٦). وهذه

المركبات عوامل مرافقة أساسية للانزيمات الناقلة لمجموعة الأمين . ولقد كنا قد تطرقنا إلى عملية نقل مجموعة الأمين في الجزء (١٥-٢)، ومن الملائم أن نشرح الآن الآلية التي تتم بها هذه العملية .

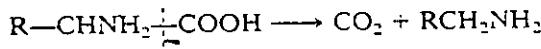
يرتبط البيريدوكسال فوسفات مع الانزيمات الناقلة لمجموعة الأمين بواسطة روابط يحتمل أنها تحتوي على مجموعة فوسفات . وعند قيامه بالعمل كجزء ملحق للانزيم ، يتفاعل البيريدوكسال فوسفات مع حامض أميني من النوع ألفا بطريقة تسمح بتكثف مجموعة الألدهايد مع مجموعة الأمين في الموقع ألفا للحامض مع ازالة جزيء من الماء ، ويكون الناتج نوعاً من قاعدة شيف ، (Schiff base) (شكل ١٥ - ٦) . وهناك عدة أشكال رنينية (تراوحية) لقاعدة شيف ، والشكل الموضح منها يتحلل مائياً فوراً لتكوين بيريدوكس أمين فوسفات الذي يبقى على ارتباطه مع الانزيم ويتحرر حامض كيتوني من النوع ألفا يقابل الحامض الأميني الأصلي من النوع ألفا . إن جميع التفاعلات الموضحة هي تفاعلات عكسية . وهذا يمكن أن يحفز الانزيم الناقل لمجموعة الأمين من الالانين إلى ألفا - كيتو جلوتاريت انتقال مجموعة الأمين في الموقع ألفا إلى الانزيم المرتبط ببيريدوكس أمين فوسفات لتكوين البيروفيت وبيريدوكس أمين فوسفات . وتنتقل مجموعة الأمين من المركب الأخير إلى ألفا - كيتو جلوتاريت لتكوين حامض الجلوتاميك في حين يتحول الجزء الملحق ثانية إلى شكل بيريدوكسال فوسفات :



وهكذا ، فإن هناك تحولاً متبادلاً لشكلي الألدهايد والأمين للجزء الملحق أثناء عملية نقل الأمين . وتظهر أهمية هذا الجزء الملحق في حقيقة أن أنسجة الحيوانات

التي تفتقر الى الفيتامين ب_٦ يقل فيها نشاط الانزيم الناقل لمجموعة الأمين، حيث يعود هذا النشاط إلى وضعه الطبيعي عند تزويد هذا الفيتامين بواسطة الغذاء.

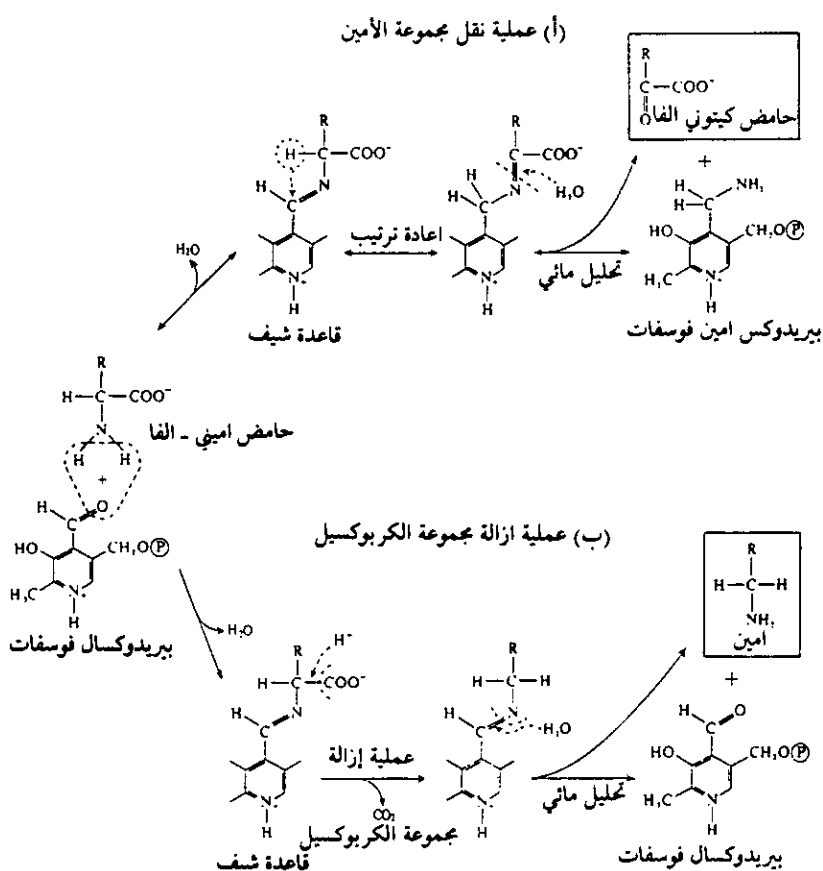
إن الانزيمات التي تزيل مجموعة الكربوكسيل من الاحماض الأمينية، تشكل مجموعة أخرى من الانزيمات التي يعمل فيها البيريدوكسال فوسفات كعامل مرافق، حيث تحفز هذه الإنزيمات التفاعل العام الذي تنفصل فيه مجموعة كربوكسيل في الموقع الفا للحامض الأميني على شكل ثاني اكسيد الكربون مخلقة الأمين الأولي (primary amine) :



ويتم التمهيد للتفاعل بواسطة الحامض الأميني الذي يكون قاعدة شيف مع فوسفات البيريدوكسال المرتبطة بالانزيم (شكل ١٥-٦). وهكذا تصبح مجموعة الكربوكسيل في الحامض الأميني غير مستقرة فتتكسر لتعطي ثاني اكسيد الكربون.

وأخيراً فإن القسم المتبقي من الحامض الأميني الأصلي (الأمين) يتحلل مائياً من البيريدوكسال فوسفات. وهناك أمثلة عديدة لعملية ازالة مجموعة الكربوكسيل من الاحماض الأمينية في الجزء التالي.

وهناك حالات أخرى تدخل فيها مشتقات الفيتامين ب_٦ كعوامل مرافقة للانزيمات التي تحفز جوانب عديدة من عملية أيض الاحماض الأمينية التي ستطرق إليها في وقت لاحق في هذا الفصل. ونظراً لعددتها وتنوعها، فإنه ليس من المستغرب أن يؤدي نقص الفيتامين ب إلى اضطرابات فسيولوجية خطيرة أو حتى إلى موت الحيوان أحياناً.



شكل ١٥ - ٦

دور مشتقات الفيتامين ب_٦ في آلية:

(أ) الانزيمات الناقلة لمجموعة الأمين

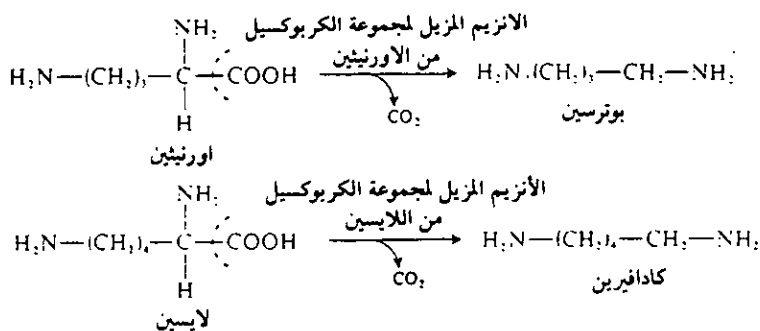
(ب) الانزيمات المزيلة لمجموعة الكربوكسيل

١٥ - ٩ المركبات الناتجة عن عملية إزالة مجموعة الكربوكسيل في الأحماض الأمينية
(Compounds resulting from the decarboxylation of amino acids)

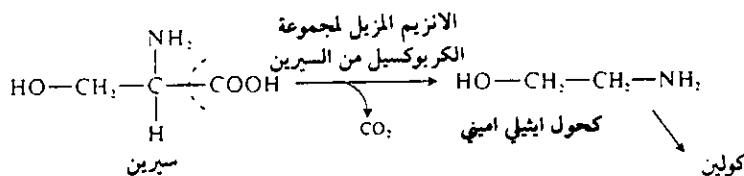
هناك عدد من الانزيمات المتخصصة بإزالة مجموعة الكربوكسيل من الأحماض
الأمينية تحفز إزالة ثاني أكسيد الكربون من مجموعة الكربوكسيل في الأحماض الأمينية

كما يؤدي إلى تكوين الأمينات الأولية (primary amines) . ويعمل البيريدوكسال فوسفات كعامل مرافق لهذه الانزيمات (الجزء ١٥-٨) .

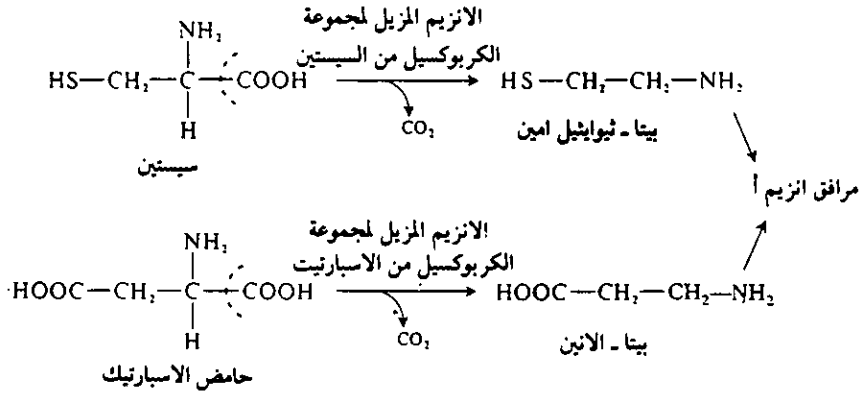
وتمتلك عدة كائنات حية دقيقة إنزيمات إزالة مجموعة الكربوكسيل لكل الأحماض الأمينية من النوع الفا تقريباً . وهذا يفسر كون الأمينات الأولية هي النواتج المميزة لعملية التحلل البكتيري للحوم والأسماك الميتة ، فمثلاً ينتج مركبي البوتريسين (putrescine) والكادافيرين (cadaverine) عن عملية إزالة مجموعة الكربوكسيل من الأورنيتين واللايسين :



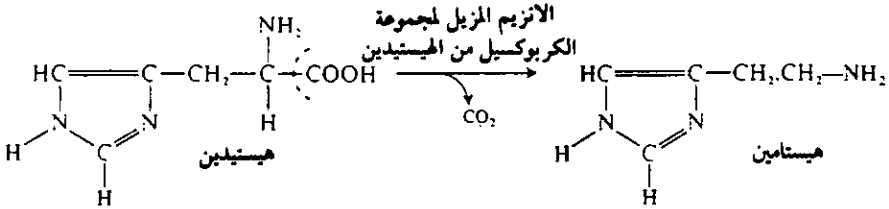
وتتكون انزيمات إزالة مجموعة الكربوكسيل من الأحماض الأمينية تقريباً في جميع الكائنات الحية التي تم دراستها حتى الآن . ومن أكثرها شيوعاً تلك التي تحفز إزالة مجموعة الكربوكسيل من السيرين وحامض الاسبارتيك والسيستين حيث أن للنواتج أهمية كبيرة . فالكحول الايثيلي يعمل كمزود للكولين :



كما يشارك كل من بيتا - ايثيل امين (β - thioethylamine) وبيتا - الانين في تركيب مرافق انزيم أ :



وتحتوي أنسجة العديد من الفقاريات على الإنزيم المزيل لمجموعة الكربوكسيل من الهيستيدين، وهو انزيم يعمل على انتاج الهرمون الموضعي المعروف بالهيستامين (histamine) :



وسوف نرى فيما بعد أن لإنزيمات إزالة مجموعة الكربوكسيل أهمية في بناء الادرينالين (adrenalin) .

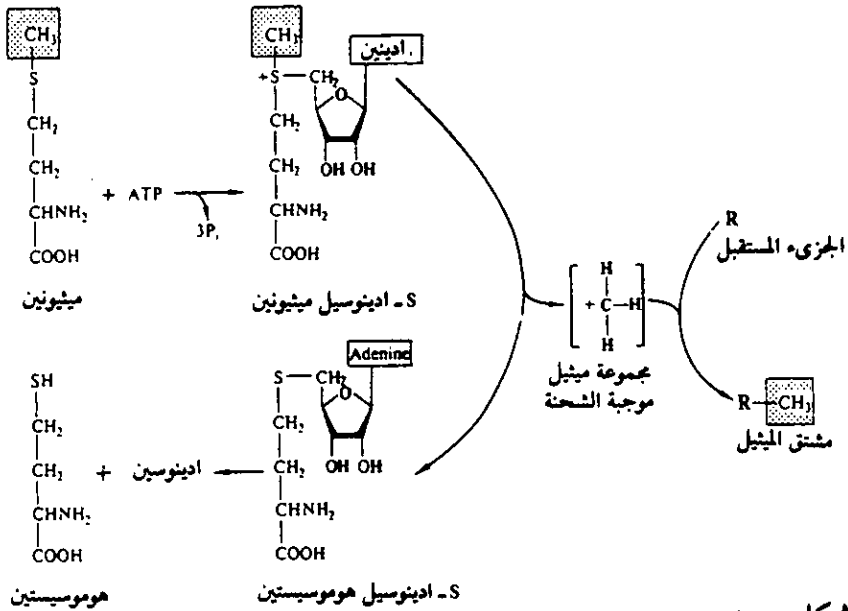
١٥ - ١٠ إنتقال الوحدات المحتوية على ذرة كربون واحدة فقط

(The transfer of units containing only one carbon atom)

سنقوم في الأجزاء التالية من هذا الفصل بوصف عملية بناء عدة مركبات معقدة وهامة مشتقة من الأحماض الأمينية، ألا أننا سنوجه انتباهنا أولاً إلى نظامين بيوكيميائيين ينقلان وحدات تتألف من ذرة كربون واحدة - كالميثيل (methyl)

والفورميل (formyl) والفوريلإيمينو (formimino) والفورمالديهايد (formaldehyde) - من جزيء الى آخر، وذلك لأن أنظمة كهذه تشترك عادة في بناء الأحماض الأمينية.

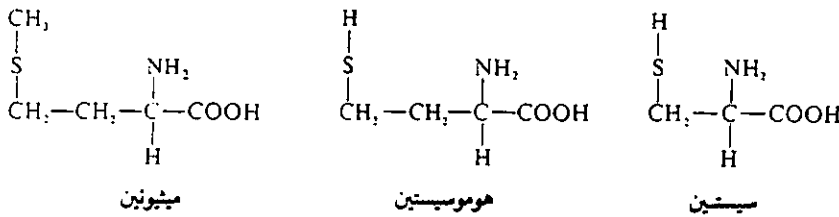
وكنا قد ذكرنا في الفصل الخامس أن من النادر مشاركة وحدات الأسيتيت المؤلفة من ذرتين من الكربون مشاركة مباشرة في بيوكيمياء الخلية إلا عندما تكون على شكل «اسيتيت نشط»، وكما لاحظنا فإن الاسيتيت النشط مدين بفعاليته إلى حقيقة أن مجموعة الأسيتيت ترتبط فعلاً بحامل أو عامل مرافق بواسطة رابطة ذات طاقة عالية تكون في الحقيقة على شكل الاسيتيل مرافق انزيم أ. إن نشاط الوحدات المحتوية على ذرة كربون واحدة لا يختلف كثيراً بالرغم من أن الحوامل مختلفة، إذ يعمل أحد هذه الحوامل كحامل لمجموعات الميثيل في حين يعمل آخر كحامل «للفورميت النشط» وذلك للوحدتين المتشابهتين المحتويتين على ذرة كربون واحدة والمذكورتين أعلاه.



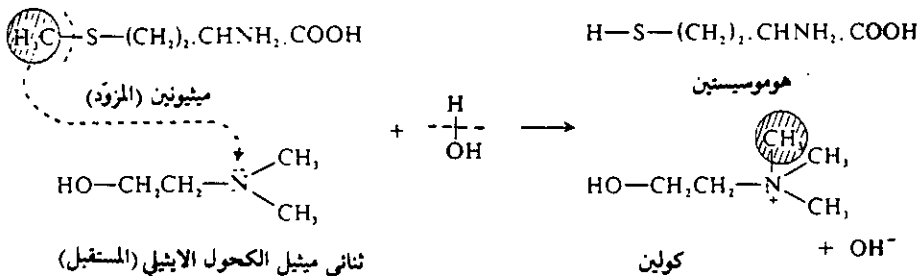
شكل ١٥ - ٧

تركيب S-أدينوسيل ميثيونين (الميثيونين النشط) وآلية نقل مجموعة الميثيل.

ولا يعد الميثيونين حامضاً أمينياً أساسياً فحسب، بل أنه يعمل كمزود لمجموعات الميثيل. وحتى يحقق وظيفته هذه يجب أن تكون ذرة الكبريت فيه على شكل السلفونيوم (sulphonium) المشحون، ويتحقق هذا عن طريق التفاعل مع ATP. إن «الميثيل النشط» هو عادة «ميثيونين نشط» وهذا الأخير هو S-ادينوسيل ميثيونين (تدل S على أن الادينوسيل يرتبط مع ذرة الكبريت)، ويوضح الشكل (٧-١٥) تركيب هذا المركب. ونتيجة للتحطيم غير المنتظم، يمكن لمجموعة الميثيل الموجبة الشحنة أن تربط نفسها بعدة أنواع من الذرات تحتوي زوجاً وحيداً من الإلكترونات ذا وضع ملائم. وبعد التزويد بمجموعة الميثيل يتحرر الميثيونين على شكل حامض أميني يحتوي على مجموعة السلفهايدريل ويعرف بالهوموسيسيتين (homocysteine) لأنه يحتوي على مجموعة ميثيلين زيادة عن السيسيتين:



وفي أبسط صورها، وبدون تقديم العوامل المرافقة والانزيمات الملائمة، فإنه يمكن تمثيل عملية نقل مجموعة الميثيل كما يلي:

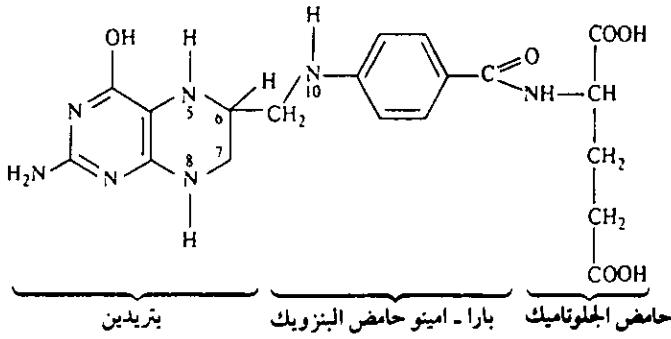


ويتم نقل الفورميل ووحدات مشابهة له عن طريق توسط حامل مشتق من الفيتامين المسمى حامض الفوليك (folic acid) . إن رباعي هيدروالفولات (tetrahydrofolate) والذي يختصر عادة بـ H_4F ذو تركيب معقد نسبياً وهو مبين في الشكل (٨-١٥، أ) . ولاحتواء H_4F على باراً - أمينو حامض البنزويك (*p*-amino-benzoic acid) أهمية لأن هذا المركب تشابهاً من حيث التركيب مع أدوية السلفوناميد (sulphonamide) التي تعمل كمضادات بكتيرية .

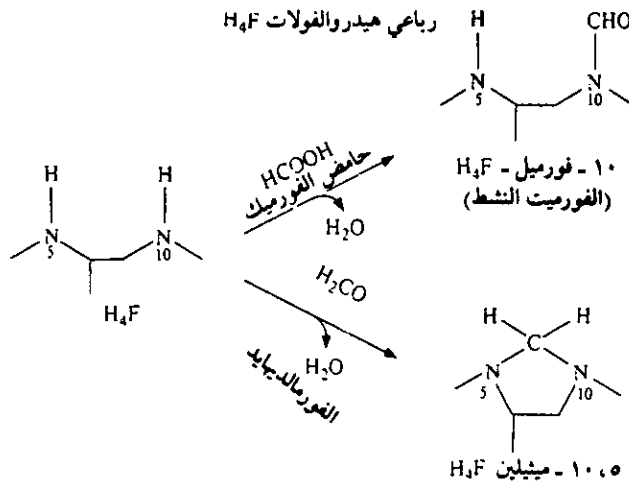
إن الجزء الوظيفي من العامل المرافق هو ذلك الجزء المحتوي على ذرات النيتروجين المشار إليها بالرقمين ٥ و ١٠ في الشكل . ويظهر الشكل الطريقة التي ترتبط فيها عدة وحدات محتوية على ذرة كربون واحدة وغير مستقرة (غير أنه لا يظهر الآلية الدقيقة التي تؤدي إلى عملية ارتباطها) . لاحظ أن طبيعة الارتباط تكون بحيث أن مشتق الفورميل الناتج من الفورميت، يبدو ظاهرياً وكأنه الديهايد، وأنه ينتج عن إضافة الفورمالديهايد حلقة جديدة تحتوي على خمس ذرات، وتكون ذرة الكربون في الميثيلين إحدى هذه الذرات .

وهناك تفاعلات عدة تتضمن مشتقات وحدة أحادي الكربون لرباعي هيدروالفولات . ومن أمثلتها تحويل السيرين إلى جلايسين . ويحتوي انزيم السيرين هيدروكسي ميثيليز (serine hydroxymethylase) على البيريدوكسال فوسفات كأحد عوامله المرافقة . وهذا بدوره يكون قاعدة شيف مع السيرين (شكل ١٥-٦) التي تمكن مجموعة الهيدروكسي ميثيل من الانتقال الى العامل المرافق الثاني للانزيم وهو رباعي هيدروالفولات (H_4F) . وينتج عن ذلك تكوين الجلايسين (شكل ٨-١٥، جـ) . وينتج المركب النهائي وحيد الكربون من عملية ازالة الماء من ٥ - هيدروكسي ميثيل - رباعي هيدروالفولات والذي يفقد مجموعة الهيدروكسيل عن طريق الاتحاد مع ذرة الهيدروجين الموجودة على ذرة النيتروجين رقم ١٠ .

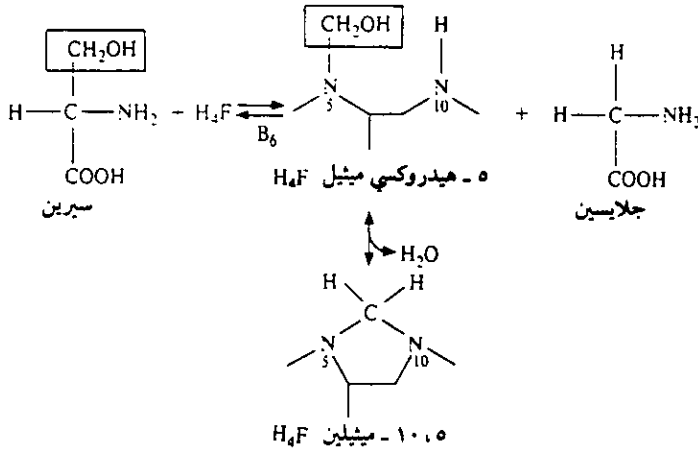
(د)



(ب)



(ج)



شكل ١٥ - ٨

(أ) تركيب حامض رباعي هيدروالفوليك

(ب) تحويله إلى شكلين من أشكال حوامل الوحدات المحتوية على

ذرة كربون واحدة.

(ج) التفاعل الذي يحفز الإنزيم سيرين هيدروكسي ميثيليز.

ويمكن لمجموعة الميثيل في ٥ ، ١٠ - ميثيلين - رباعي هيدروالفولات أن تتحول بالتالي إلى عدة وحدات محتوية على ذرة كربون واحدة أخرى ومنها $\text{CH} = \text{O}$ والتي يمكن أن تنتقل بدورها إلى مركبات أخرى. وفي بناء البيورينات (الجزء ١٥-١٢) يدخل كل من هذين المشتقين في بناء الأنظمة الحلقية ولذلك يطلق عليهما عادة اسم «الفورميت النشط» (active formate).

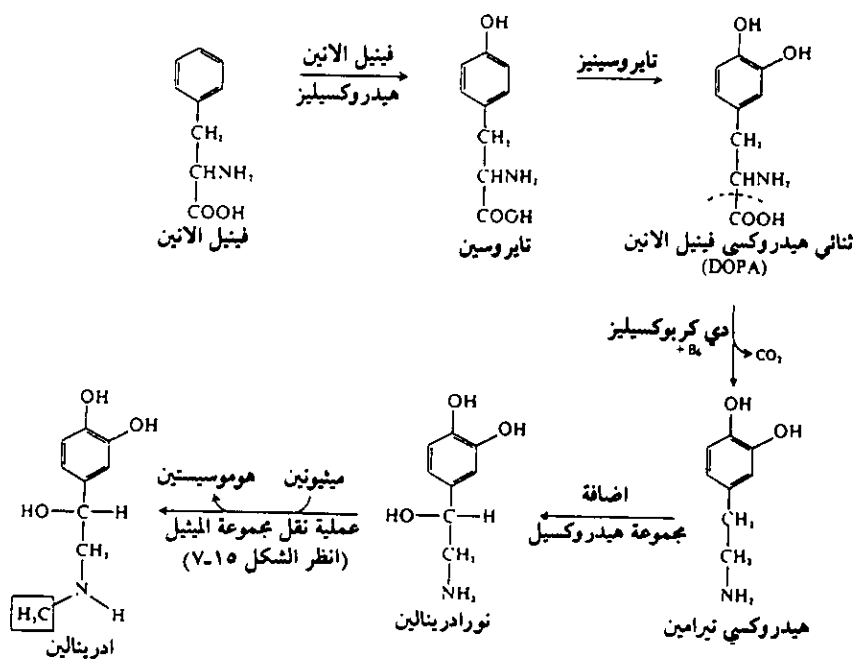
١٥ - ١١ تكوين الأدرينالين والنورادرينالين

(formation of adrenalin and nor - adrenalin)

يتم افراز هرمون الأدرينالين (إبينفرين epinephrin) بواسطة اللب (النخاع) في الغدة الكظرية. وبالإضافة إلى زيادة مستوى الجلوكوز في الدم (الجزء ١٣-٦) فإنه يؤثر في العديد من التفاعلات الفسيولوجية، فهو يزيد من سرعة ضربات القلب وكذلك يرفع ضغط الدم ويسبب تمدد الأوعية الدموية في العضلات الهيكلية. وتسمح هذه التأثيرات بوصول المزيد من الأكسجين والجلوكوز إلى خلايا العضلات مما يطيل من عملية التنفس الهوائي فيها ويزيد من قابليتها للانقباض. ويُفرز الأدرينالين كرد فعل للخوف، ويؤثر على الحيوان إذ يمكنه من تحقيق هرب سريع من الخطر. ومع أن النورادرينالين يشبه الأدرينالين إلى حد كبير، إلا أن له تأثيرات فسيولوجية مختلفة ومتعددة. فعلى سبيل المثال، له تأثير ضعيف جداً على مستوى الجلوكوز في الدم، إلا أن وظيفته الرئيسية هي عمله كناقل كيميائي محلي مما يسمح بعملية نقل الإشارات عبر ملتقى العصب بخلية الحركة (neuromotor junctions) (الجزء ١٩-٥).

وبوجود NADPH يتأكسد الفينيل الانين إلى التايروسين بواسطة نظام انزيم الهيدروكسيلييز (hydroxylase) الموجود في الشبكة الاندوبلازمية. ويدخل انزيم

تايروسينيز (tyrosinase) مجموعة هيدروكسيل ثانية، وهذا الإنزيم عبارة عن بروتين فلانيني يحتاج إلى أيونات النحاس كعامل مرافق. ثم يلي ذلك تفاعل إزالة مجموعة الكربوكسيل لانتاج هيدروكسي تيرامين (hydroxytyramine) (شكل ١٥-٩) والذي يتعرض بدوره إلى إضافة مجموعة هيدروكسيل على السلسلة الجانبية على ذرة الكربون القريبة من الحلقة، ويسمى الناتج نورادرينالين. ويمكن بناء متشابهين ضوئيين (optical isomers) لهذه المادة في المختبر. ولكن كما يحدث كثيراً في الطبيعة، فإن البناء غير المتماثل والذي تحفره الانزيمات يقود فقط إلى انتاج المشابه النشط (laevo).

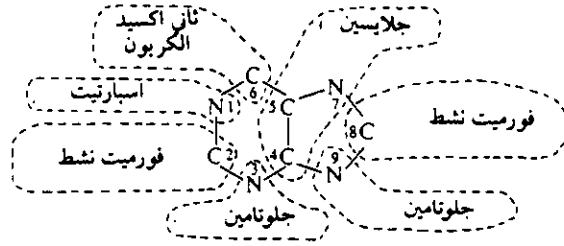


شكل ١٥ - ٩

البناء الحيوي للادرينالين والنورادرينالين من الفينيل ألانين

ويتحول النورادرينالين اليساري إلى الادرينالين اليساري وذلك بإضافة مجموعة الميثيل، والتي تشتق عادة من الميثيونين بواسطة الآلية المشار إليها في الشكل (١٥-٧). ويعمل النورادرينالين في هذه الحالة كجزيء مستقبل.

يعد تركيب البيورين مثلاً ممتازاً لجزيء معقد يتألف من وحدات عديدة أكثر بساطة. ويمكن توضيح أصل الذرات في الحلقات على النحو التالي:



إن الطريقة المؤدية إلى بناء البيورين طريقة معقدة وسنعطي هنا وصفاً مختصراً فقط. ويمكن متابعة بناء البيورين بالرجوع إلى الشكل (١٥-١٠) حيث تم ترقيم كل ذرة في الحلقة في التفاعل الذي تدخل فيه. وتتم طريقة البناء بحيث يتم إدخال الرايبوز والفوسفات في النيوكليوتيد المنوي بنائه (يتم فصلها فيما بعد في عملية تكوين حامض اليوريك). ويتم اتمام بناء الحلقة الصغيرة في البيورين قبل الحلقة الكبيرة.

وببدأ بناء البيورين بإضافة مجموعة أمين إلى ذرة الكربون رقم ١ في الرايبوز ٥- فوسفات. وفي آخر الأمر تصبح مجموعة الأمين هذه ذرة النيتروجين رقم ٩ في البيورين الكامل. وتشتق هذه المجموعة من الجلوتامين الذي يتحول إلى الجلوتاميت، ويعمل ATP كمزود بالطاقة اللازمة. بعد ذلك يضاف جزيء جلوتامين كامل إلى البناء بحيث يزود ذرات الكربون رقم ٤ و ٥ وذرة النيتروجين رقم ٧ للنتائج النهائي وكذلك يعمل ATP كمزود بالطاقة اللازمة. ثم تضاف ذرة الكربون رقم ٨ للنظام عن طريق «الفورميت النشط».

وفي الخطوة التالية، تتكون حلقة من خمس ذرات فقط عن طريق اغلاقها، وتضاف ذرة نيتروجين جديدة (رقم ٣) تنتقل من الجلوتامين، كما يعمل ATP كمزود بالطاقة لهذه العملية. وتضاف الآن ذرة الكربون رقم (٦) المتوقعة، وتكون إضافة الكربون هذه على شكل ثاني اكسيد الكربون (وليس على شكل الفورميت النشط). يلي ذلك إضافة ذرة النيتروجين النهائية في نظام حلقة البيورين (ذرة رقم ١)، وهي تنشأ من الأسبارتيت عن طريق مركب وسطي (مركب مزدوج) يحتوي على جسر نيتروجيني، وعندما يتحطم الجسر النيتروجيني، تنتقل مجموعة الأمين الى البيورين مخلفة الفيوماريت. وتشبه هذه العملية عملية تحول السيترولين الى الارجينين (الخطوة الثانية، شكل ١٥-٥). وبناء AMP من IMP (شكل ٥-١١). وأخيراً تضاف ذرة الكربون رقم ٢ لقاعدة البيورين على شكل «فورميت نشط» ويتكون نيوكليوتيد كامل محتوي على البيورين يسمى IMP عندما تتم عملية الاغلاق لتكوين حلقة ثانية اكبر.

وفي الحيوانات المخرجة لحمض اليوريك، يتم بناء حامض اليوريك بواسطة المسار المؤدي إلى تكوين IMP. وتكتمل العملية بإزالة الرايبوز فوسفات من البيورين حيث يتأكسد هذا المركب الأخير (هايبوزانثين) إلى حامض اليوريك بواسطة انزيم من انزيمات البروتينات الفلافينية.

١٥ - ١٣ بناء النيوكليوتيدات أحادي فوسفات الادينين وأحادي فوسفات الجوانين (The biosynthesis of the nucleotides AMP and GMP)

كما لاحظنا سابقاً يتم بناء النيوكليوتيد المسمى اينوسين أحادي الفوسفات (IMP) من عدد من المركبات البسيطة نسبياً، وهذا يعمل بدوره مولداً لأحادي فوسفات الادينين (AMP) وأحادي فوسفات الجوانين (GMP) وفي الحقيقة فإن

IMP هو هايبوزانثين رايبوز فوسفات (hypoxanthine ribose phosphate) والهايبوزانثين هو أحادي هيدروكسي بيورين (monohydroxypurine) (أو أحادي كيتوبورين لأن تغيرات مماثلة التركيب محتملة الحدوث). ويتحول IMP إلى GMP أو AMP بواسطة الخطوات المشار إليها في الشكل ١٥-١١. إن الدور الذي يؤديه الأسبارتيت (الذي يكون مركباً وسطياً يحتوي على جسر نيتروجيني) والجلوتامين كمزودين بالنيتروجين لهو دور هام. ولقد تعرضت المسارات التي تؤدي إلى بناء IMP وAMP و GMP للكثير من دراسات التنظيم الأيضي، فالخلية تحتاج إلى كمية كافية من النيوكليوتيدات بالنسبة للوظائف العديدة التي تؤديها (الفصل الخامس) وعلاوة على ذلك فإن نسبة المركبات المحتوية على قاعدة الأدينين إلى تلك المحتوية على قاعدة الجوانين هي نسبة حرجة في تركيب الأحماض النووية. إن إحدى النقاط الهامة للتنظيم في معظم الحالات تكمن في التفاعل البدائي من تفاعلات السلسلة والذي يتضمن تنظيمياً راجعاً (feedback control) (الجزء ١٣-١). ويشبط التفاعل الأول المبين في الشكل (١٥-١٠) بقوة عند زيادة مستويات GMP و AMP و IMP والتي تعتبر مثبطات ألوستيرية (allosteric inhibitors).

وتوجد حالة مشابهة عند نقطة تفرع IMP إذ يتحول لتكوين GMP أو AMP. ولكل فرع من هذه الفروع، يقوم الفائض من الناتج النهائي بتثبيط التفاعل البدائي (شكل ١٥-١١). ومن المهم أن نلاحظ أن هناك حاجة لـ ATP في تكوين GMP حيث يزود GTP بالطاقة اللازمة لبناء AMP.

١٥ - ١٤ بناء البيريميدينات والبورفيرينات

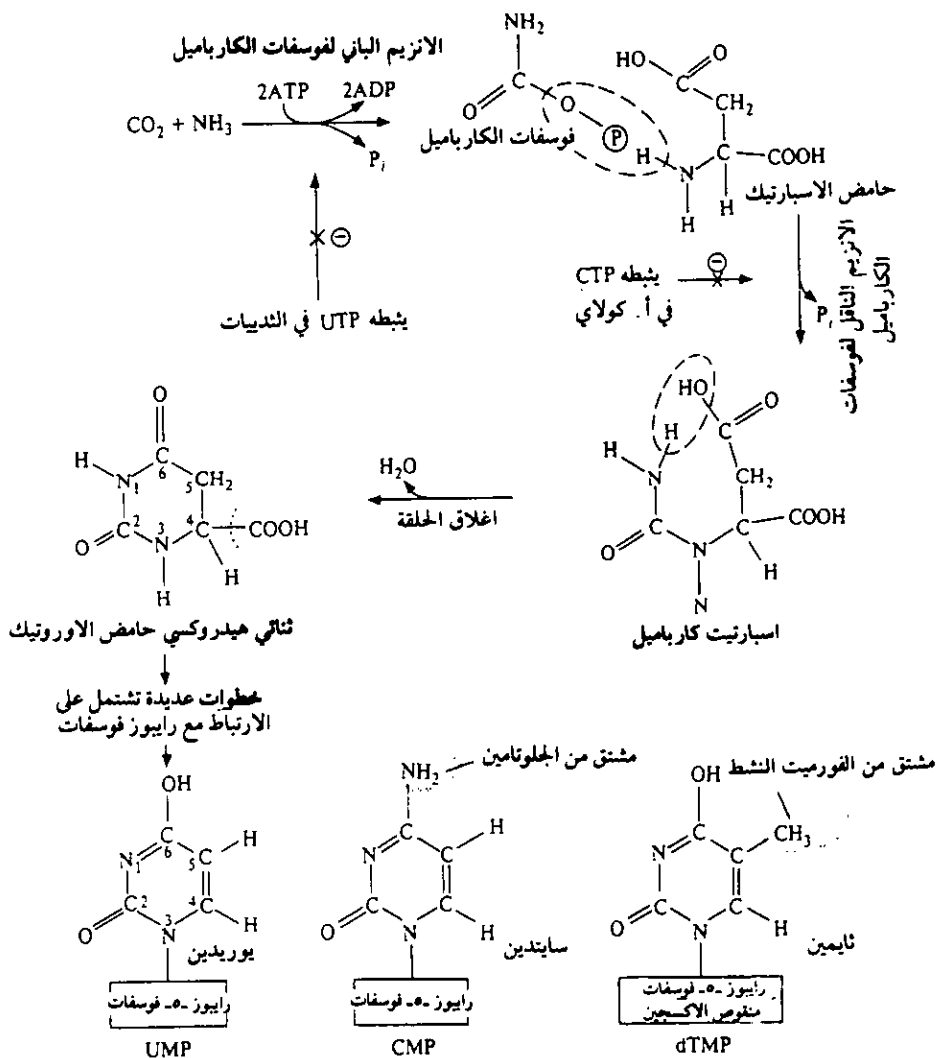
(The synthesis of pyrimidines and porphyrins)

يشق نظام حلقة البيريميدين من الحامض الأميني الأسبارتيت ومن فوسفات الكارباميل. وكما هي الحال في بناء اليوريا، يقوم فوسفات الكارباميل بتزويد الناتج

النهائي بذرة كربون وذرة نيتروجين . وفي هذا المثال ، لا يوجد الانزيم الباني لفوسفات الكارباميل في الميتوكوندريونات كما هي الحال في عملية بناء اليوريا (الجزء ١٥-٧) ولكن ذلك الانزيم يوجد في السيتوسول . وفي الثدييات يشبط هذا الانزيم السيتوسولي بواسطة UTP بشكل خاص . وبما أن اليوريدين هو بيريميدين فإن هذا مثالاً للتفاعل الأول في سلسلة ينظم فيها واحد من النواتج النهائية . ولبعض الكائنات الحية الدقيقة وسائل أخرى للتنظيم . فمثلاً في *E. coli* كولاي نجد أن التفاعل التالي في السلسلة هو الذي يكون نقطة التنظيم ، حيث يشبط الانزيم الناقل للاسبارتيت كارباميل بشكل ألوسيري بشدة بواسطة CTP (الجزء ٣-٩) . وهكذا يختلف موضع التنظيم لكن النتيجة النهائية لها نفس التأثير.

ويوضح الشكل (١٥-١٢) بعض التفاعلات الرئيسية المؤدية من فوسفات الكارباميل إلى UMP . وفي التفاعل الثاني يتحد فوسفات الكارباميل مع الأسبارتيت مع ازالة الفوسفات غير العضوي ، ويحفز هذا التفاعل الانزيم الناقل للاسبارتيت كارباميل . يلي ذلك تفاعل يفقد فيه فوسفات الكارباميل جزيئاً من الماء ليكون حلقة من ست ذرات . ويتعرض البيريميدين الأولي المسمى بشئائي هيدروكسي حامض الاوروتيك (dihydroorotic acid) إلى تفاعلات عديدة تؤدي الى تكوين UMP . وتتضمن هذه التفاعلات ازالة مجموعة الكربوكسيل وربطها مع الرايبوز-٥- فوسفات بواسطة PRPP (شكل ١٤-١٠) .

وتشتق القاعدتان البيريميديتان الهامتان الأخريتان من UMP ، إذ يتكون CMP من إضافة مجموعة الأمين من مجموعة الأمايد (amido group) للجلوتامين وهو تفاعل يحتاج ATP ، في حين يتكون الثايمين من مركب يحتوي على الرايبوز منقوص الأكسجين ويعرف بـ (dUMP) والذي يتقبل مجموعة الميثيل من الفورميت النشط مكوناً dTMP (شكل ١٥-١٢) .

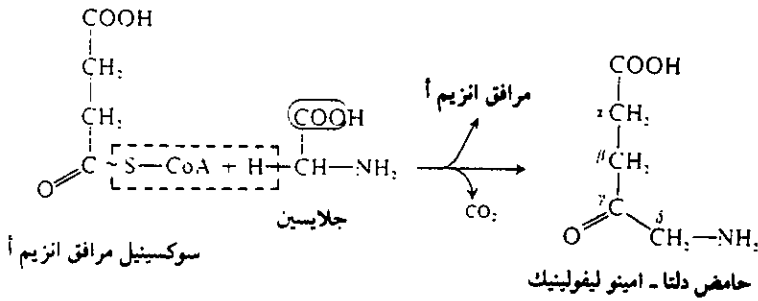


شكل ١٥ - ١٢

شكل تخطيطي مبسط لبناء البيريميدين

ويوجد نظام حلقة البورفيرين في الستيوكرومات (الجزء ٨-٦) وفي جزء الهيم في الهيموجلوبين (الجزء ١٨-١). ويبدأ بناء البورفيرين بتفاعل

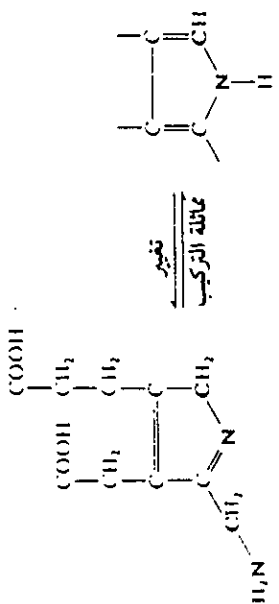
أحد المركبات الوسيطة لحلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل المعروف بالسوكسينيل مرافق انزيم أ مع الجللايسين ، حيث يتم إزالة مرافق انزيم أ ومجموعة الكربوكسيل من جزيء الجللايسين، وينتج حامض دلتا - امينوليفولينيك (δ- aminolaevulinic acid) . ويحتوي هذا الحامض على خمس ذرات كربون ويمكن تسميته حامض جاما - كيتو - دلتا أمينوفاليريك (δ - keto - γ - aminovaleric acid) .



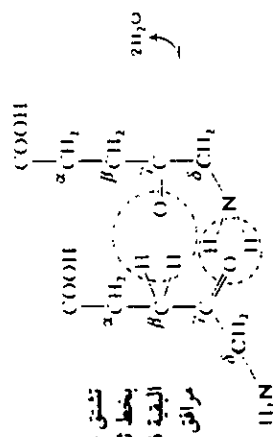
وهذا هو المتفاعل الأول في سلسلة التفاعلات المؤدية إلى بناء الهيم . ويتم تثبيط الانزيم الباني لحامض امينوليفولينيك بواسطة الهيم الزائد، وهذا يعطي مثلاً آخرًا على التفاعل البدائي الذي ينظم بواسطة الناتج النهائي .

ويتم تكوين حلقة البيروكس غير المتجانسة والمؤلفة من خمس ذرات كربون بواسطة تكثيف جزيئين من حامض دلتا - أمينوليفولينيك حيث يتم إزالة جزيئين من الماء أيضاً، ويتم تقديم ذرة الأكسجين في كل حالة من قبل مجموعات الكربونيل في الموقع دلتا، ويسمى المركب الناتج بروفوبيلينوجين (prophobilinogen) وتشتق ذرتا كربون من ذرات كربون هذا المركب وكذلك ذرتا النيتروجين فيه من جزيئي الجللايسين الأصليين (شكل ١٥-١٣) .

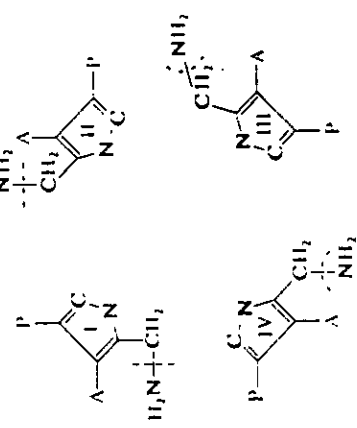
ويشتق البورفيرين من اربعة جزيئات من البروفوبيلينوجين ترتبط مع بعضها بواسطة إزالة مجموعات الأمين من السلسلة الجانبية بواسطة آلية معقدة لم يتم فهمها



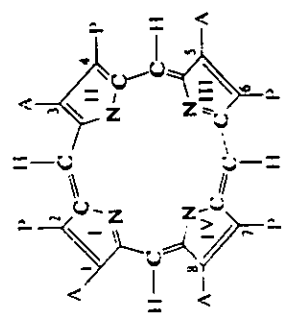
بورفوبيلوجين



جزئتان من حامض دلتا - امينو ليفولينيك



A = -CH₂COOH; P = -CH₂CH₂COOH



بورفوبورفيرين
(تشتق ذرات الكربون المشار اليها بالرموز من الجلايسين)

شكل ١٥-١٣

شكل تخطيطي لبناء نظام حلقة البورفيرين

إلا جزئياً. وأحد مظاهرها الغريبة أن عملية تكوين المشابهات تحصل في حلقة البيرول رقم ٤ (IV) (شكل ١٥-١٣) ، وهكذا فإن المجموعات الجانبية ١ و ٣ و ٥ في البورفيرين غير المميز أولاً والمسمى يوروبورفيرين III (uroporphyrin III) هي مجموعات الأسيتيت ($-\text{CH}_2\text{COOH}$) إلا أن المجموعة الجانبية ٨ وليس المجموعة ٧ لها هذا التركيب أيضاً. ويوضح الشكل أن كلاً من مجموعات الميثاين (methine) التي تربط حلقات البيرول تكون مشتقة من المولد الأصلي الجلايسين وهذه هي الحال طبعاً بالنسبة لذرات النيتروجين في حلقات البيرول. إن المركب الآخر الوحيد الذي يساهم في بناء البورفيرين هو السوكسينيل مرافق انزيم أ.

وتشتق معظم البورفيرينات الأخرى من يوروبورفيرين III عن طريق تعديل المجموعات الجانبية، فمثلاً في البروتوهيم (شكل ٨-٥) يتم إزالة مجموعة الكربوكسيل من كل المجموعات الجانبية من النوع $-\text{CH}_2\text{COOH}$ لتتحول إلى مجموعة ميثيل في حين لا تتغير المجموعات الجانبية ٧ و ٨، وتتحول المجموعات الجانبية في المواقع ٢ و ٤ إلى $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

الفصل السادس عشر

عديد النيوكليوتيدات وبناء البروتين

Polynucleotides and Protein Synthesis

يمكن تلخيص أحد المظاهر الأساسية في البيولوجيا بواسطة المخطط التالي :



يحتوي الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأكسجين (DNA) على الشيفرة اللازمة لبناء بروتينات الخلية. غير أنه قبل أن يتم بناء البروتين يتكون أولاً جزيء متمم من الحامض النووي الرايبوزي الرسول (RNA) والذي ينتقل من النواة إلى الرايبوسومات حيث تترجم الرسالة التي يحملها بطريقة خاصة تسمح بإرتباط جزيئات الأحماض الأمينية بعضها مع بعض لتكوين البروتينات المميزة.

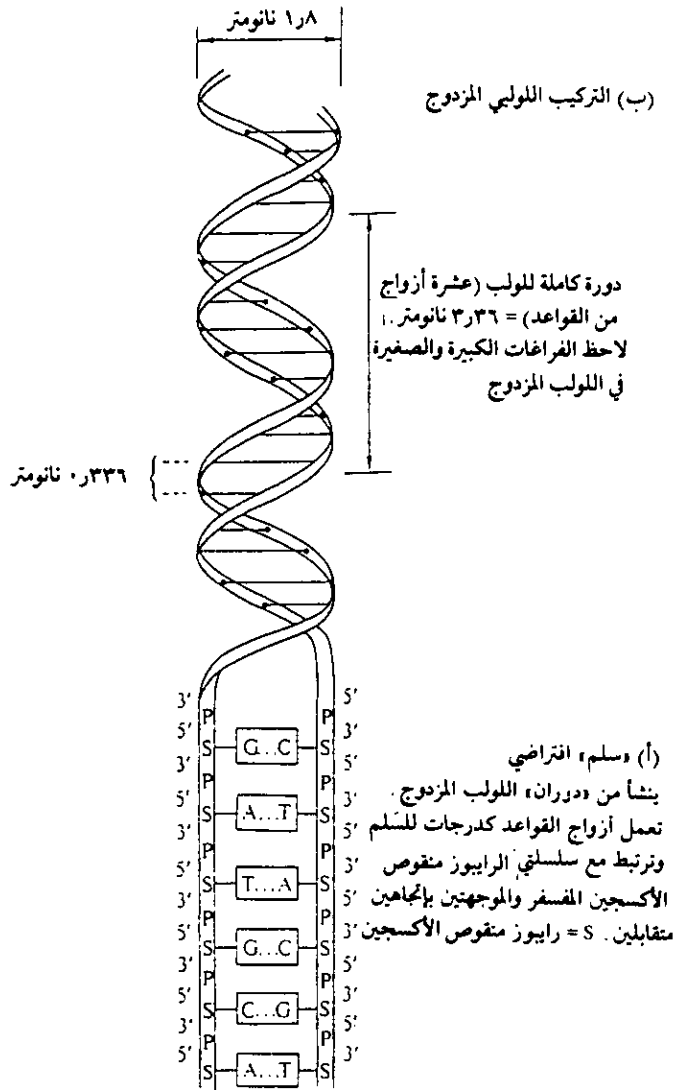
وفي هذا الفصل وصف لتركيب DNA والأشكال المختلفة لـ RNA. وهو يأخذ بعين الاعتبار أيضاً آلية بناء البروتين والسيطرة على هذه الآلية. وقبل أن يبدأ القارئ بدراسة هذا الفصل، فلنأخذ نصحه، إذا لزم الأمر، بمراجعة تركيب النيوكليوتيدات وعديد النيوكليوتيدات والتي وردت في الفصل الخامس.

١٦ - ١ اللولب المزدوج للحامض النووي الرايبوزي منقوص الأكسجين

(The double helix of DNA)

مهّد التحليل الجاد والمتضمن لدراسات البلورات بالأشعة السينية (X-ray crystallography) الطريق إلى معرفة المفهوم الشهير الحالي للولب المزدوج. فلقد أوضح و. أستبري (W. Astbury) عام ١٩٤٧ باستخدام الأشعة السينية (X-ray) أن التركيب يتكرر كل ٣.٤ نانومتر. ولقد قادت هذه المعلومات، بالإضافة إلى معلومات أخرى، ل. بولنج (L. Pauling) عام ١٩٥٣ إلى اقتراح إمكانية وجود تركيب لولبي. وفي الوقت نفسه فإنّ تحليل تركيب القواعد الموجودة في DNA والمعزول من عدة كائنات حية دقيقة، أظهر على أنه في جميع الحالات يقابل الجوانين كميات مكافئة من السايروسين بالرغم من أن كمية الجوانين قد تختلف بحوالي ٣ أضعاف في جزيئات DNA المختلفة. وبمعنى آخر فإن كميات الجوانين تساوي كميات السايروسين ($G = C$) (شكل ١٦-١). وبالمثل، فإنّ هناك كميات متكافئة من الأدينين والثايمين توجد بشكل مميز، أي أن كميات الأدينين تساوي كميات الثايمين ($A = T$). وهناك حقيقة ملفتة للنظر أظهرتها هذه الطريقة التحليلية المبكرة، وهي أن مجموع عدد جزيئات قواعد البيريميدين الموجودة كان دائماً يساوي مجموع عدد جزيئات قواعد البيورين. أي أن الأدينين + الجوانين = الثايمين + السايروسين.

وباستخدام هذه المعلومات، وكذلك نتائج دراسات الأشعة السينية المختلفة على تحضيرات نقية من DNA، اقترح ج. واتسون (J. Watson) وف. كريك (F. Crick) في أواخر عام ١٩٥٣ تركيباً لولبياً مزدوجاً أمكن بواسطته تفسير كل الحقائق المتوفرة في ذلك الوقت. لقد اقترح واتسون وكريك بأن جزيء DNA قد يتكون من سلسلتين من النيوكليوتيدات تقعان في اتجاهات متقابلة، وتلتفان حول محور عام بطريقة تسمح بتكوين لولبين يدوران من اليسار إلى اليمين (right-handed). ويحدّد



شكل ١٦ - ١

تركيب DNA

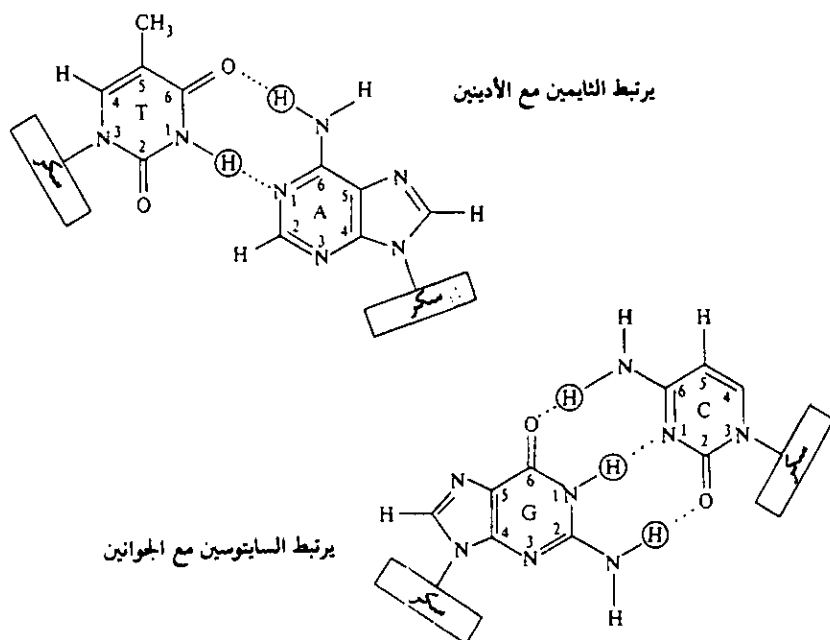
إتجاه كل سلسلة طبيعة الجسر الفوسفاتي (phosphate bridge) بين النيوكليوتيدات، حيث يحدّد أحد هذه الإتجاهات الطراز أو الترتيب C_3-P-C_5 في حين يحدّد الإتجاه الآخر الطراز C_5-P-C_3 . وهكذا فإنّ التبادل المستمر لمجموعات الرايبوز منقوص

الأكسجين والفوسفات يزود السياج الخارجي لهذا السلم اللولبي . أما قواعد أحادي النيوكليوتيد فإنها تبرز إلى الداخل على شكل زوايا قائمة مع محور اللولب ، وهذا يعني أنه لو تخيلنا دوران اللولب المزدوج بحيث يزول الشكل اللولبي ، فإن كل قاعدة ستساعد على تكوين درجة من درجات السلم (شكل ١٦-١ ، أ) .

تساعد كل قاعدة على تكوين درجة من درجات السلم ، أو السلم اللولبي ، وذلك إذا ما أخذنا بعين الاعتبار أن كل درجة تتكون فعلياً من قاعدتين ، مصدر كل واحدة منها ، أحد لولبي التركيب المزدوج . وعلاوة على ذلك ، ولأسباب هندسية ، فإن درجة ذات عرض ثابت تعني ضمناً ارتباط البريميدين في أحد اللولين مع البيورين في اللولب الآخر ، وذلك لأن تركيب حلقة البيورين أكبر من تركيب حلقة البريميدين . ويفسر هذا النوع من التركيب سبب إشارة الدراسات التحليلية المبكرة إلى وجود عدد متساوٍ من قواعد البريميدين والبيورين في جزيء DNA .

وعلى أية حال ، إذا كانت كل درجة من درجات السلم اللولبي تتألف من قاعدتين مرتبطتين بعضهما مع بعض ، فإن من الضروري التساؤل عن طبيعة القوة الكيميائية المسؤولة عن هذا الارتباط . وليس من المهم أن تكون آلية الارتباط محتملة الحدوث كيميائياً فحسب ، بل تحديد قوة الروابط أيضاً ، ويجب هنا أن نتذكر ما أشرنا إليه في الفصل الخامس من أن الوظيفة البيولوجية لـ DNA هي حمل المعلومات . وبالنسبة للتركيب الكروموسومي ، فإن الموقع المركزي لـ DNA ، والمسمى بالجين والذي يعتبر جزءاً من اللولب ، يحتاج إلى آلية للتضاعف الذاتي لـ DNA في الخلية التي تقوم بعملية الإنقسام غير المباشر السريع ، وأنه لأمر مقبول الآن أن هذه الآلية تحتاج إلى فصل مؤقت للقواعد التي ترتبط مع بعضها لتكوّن درجات اللولب المزدوج .

وتبعاً لذلك، يجب أن تكون القوى بين القواعد المرتبطة ضعيفة، والتوضيح المقبول لذلك من أن هذه القواعد ترتبط مع بعضها بواسطة روابط هيدروجينية، أمر لا يتماشى والإعتبارات الهندسية فحسب، بل يفسر في الوقت ذاته ظاهرة محيرة من ظواهر الدراسات التحليلية المبكرة، ألا وهي إحتواء DNA دائماً على عدد متساوٍ بين جزيئات الأدينين والثايمين وكذلك عدد متساوٍ من الجوانين والسيتوسين. ويتم تكوين الروابط الهيدروجينية بسهولة عندما تكون الذرات المرتبطة مع بعضها بواسطة هذه الرابطة سالبة كهربائياً (electronegative) بالنسبة للهيدروجين. وعندما يسمح الترتيب النسبي للذرات الجزيئات المحتوية عليها بعد لا يتجاوز ٣.٤ نانومتر بين الذرات المشتركة في تكوين الرابطة الهيدروجينية. ويتم تحقيق هذه الظروف عندما تتكوّن الرابطة الهيدروجينية بين مجموعات الكيتو والأمين في البيورينات والبيريميديانات المشاركة في تكوين أزواج القواعد، كذلك، تتكون رابطة مشابهة بين نيتروجين الإيمينو (imino - nitrogen) في إحدى الحلقات ونيتروجين مجموعة الأمين

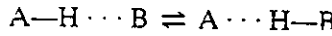


شكل ١٦ - ٢

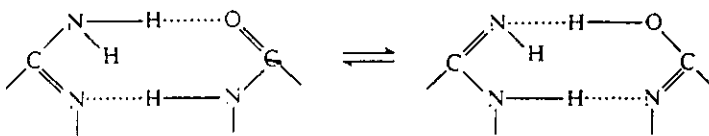
الروابط الهيدروجينية بين أزواج قواعد DNA

(amino - nitrogen) في الحلقة الأخرى. ويشير الشكل (٢-١٦) إلى المواقع المحتملة للروابط الهيدروجينية. من هنا، يمكن القول أن ٦- كيتو بيورين (6- ketopurine) يرتبط دائماً مع ٦- أمينو بيريميدين (6- aminopyrimidine) وأن ٦- أمينو بيورين (6- aminopurine) يرتبط مع ٦- كيتو بيريميدين (6- ketopyrimidine).

ويمكن تمثيل الروابط الهيدروجينية كهجين رينيني من هذين التركيبين المتكافئين تقريباً:



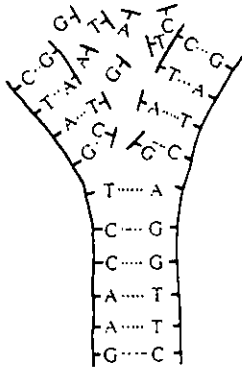
حيث تمثل A و B ذرتين لعنصرين ساليين كهربائياً (ومن أهمها بيوكيميائياً الأكسجين والنيتروجين). والطاقة في الرابطة الهيدروجينية منخفضة (تعاادل حوالي ٢٠ كيلو جول/ مول في معظم المواد ذات الأهمية البيوكيميائية)، إلا أنه إذا تم تكرار هذه الرابطة لمرات عديدة جداً (كما هي الحال عندما تتحد الجزيئات الضخمة - macromolecules - مع بعضها)، فإن الثبات الجزيئي الذي تقدمه الروابط الهيدروجينية يكون كبير جداً (نادراً ما تزيد طاقة الرابطة المشتركة النموذجية عن ٦٠٠ كيلو جول/ مول). ففي حالة DNA، توجد رابطتان أو ثلاث روابط هيدروجينية بين كل زوج من القواعد المكونة لإحدى درجات السلم، ولما كان الوزن الجزيئي لـ DNA يبلغ حوالي 6×10^6 فإنه يحتوي حوالي ٨٠٠٠ - ١٠٠٠٠ درجة تمسك مع بعضها جزيئاً إذا ما سحب ليكون شكلاً مستقيماً فإنه قد يصل إلى ٣ ميكرومتر (μm). ويمكن اعتبار الرابطتين الهيدروجينيتين اللتين تمسكان الأدينين والثايمين مع بعضهما وكأنهما مهجنات رينينية للأشكال الجزيئية التالية والتي تستخدم الذرات ١ و ٦ من كل من القاعدتين المكونتين زوجاً (انظر أيضاً شكل ٢-١٦):



هناك أشكال بلورية عدة لـ DNA مختلفة إلى حد بسيط وتوجد على درجات رطوبة مختلفة وذلك عندما يكون الحامض على شكل أملاح لمعادن مختلفة ومن أكثر الأشكال المميزة لـ DNA هو ذلك الشكل الذي توجد فيه حلقات القواعد متعامدة على محور اللولب بالطريقة التي وصفناها سابقاً. وفي هذا الشكل من DNA ،

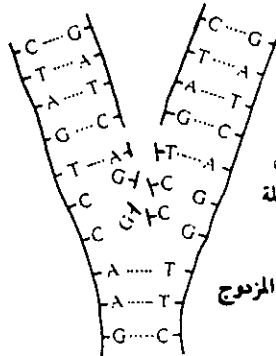


(أ) لولب DNA المزدوج (تم دورانه لتظهر أزواج القواعد)



(ب) انفصال اللولب المزدوج في الجزء

العلوي . حيث تقوم أحادي النيوكليوتيدات المجاورة بوجود الانزيمات بتكملة اللولب المنفردة .



(جـ) فيها يزداد انفصال اللولب المزدوج

تكتف أحادي النيوكليوتيدات لتكوين جزيء من لولب DNA المزدوج

الجزء المتضاعف للولب المزدوج .

المنطقة التي تتكامل فيها أحادي النيوكليوتيدات مع قواعد سلسلة واحدة من DNA

الجزء غير المتضاعف للولب المزدوج

شكل ١٦ - ٣

تضاعف جزيء DNA . يظهر DNA هنا بشكله السلمي . يمكن اعتبار اللولب بشكله غير الملتف وذلك بدورانه حول محوره . تتحد اللولب المنفردة لـ DNA لإنتاج لولب مزدوج وذلك بتكملة اللولب المنفردة من أحادي النيوكليوتيدات المجاورة .

تتكرر القاعدة كل مسافة ٣٣٦ و٠ نانومتر كما تظهر صور الأشعة السينية، وللولب قطر منتظم يبلغ ١٨ نانومتر. وهناك عشرة أزواج من القواعد لكل دورة من دورات اللولب المزدوج (شكل ١٦-١، ب).

وفي هذا الوقت يجب أن نركز الانتباه إلى العلاقة الخاصة الموجودة بين خيطي لولب DNA المزدوج. ورغم أن الخيط الثاني يختلف تماماً عن الخيط الأول، إلا أن تركيبه يعتمد اعتماداً فريداً على ترتيب القواعد في الخيط الأول. فإذا وجد الأدينين في اللولب الأول فإن القاعدة التي تكمله في اللولب الثاني هي الثايمين. وإذا وجد الجوانين في اللولب الأول، ارتبط معه الساييتوسين في اللولب الثاني. وتعني عملية التكامل هذه أنه في حين أن أحد اللولين قد يمتلك أيّاً من القواعد الأربعة وفي أي ترتيب ولأي عدد من المرات (هناك احتمال لتكوين 4^{8000} من جزيئات DNA في تركيب طوله ٨٠٠٠ نيوكليوتيد)، ومع هذا فإن تركيب اللولب الثاني يحدده اللولب الأول، وهكذا فإذا تخيلنا أن اللولين قد انفصلا وأن كل لولب قد ارتبط مع أحادي النيوكليوتيدات (بوجود الإنزيمات والعوامل المساعدة الملائمة)، وذلك لتكوين خيط شريك جديد، فإن اللولين المزدوجين المتكونين سيكونان متطابقين تماماً (شكل ١٦-٣). وكما سنلاحظ في هذا الفصل فيما بعد، فإن هذه الآلية لتكوين الطبعة (النسخة) الذاتية تفسر جزئياً الأهمية الوراثية لـ DNA.

١٦ - ٢ أنواع الحمض النووي الرايبوزي - تركيبها ووظائفها.

(Types of RNA; their structure and function)

لا يعمل DNA الكروموسومي كحامل للمعلومات من جيل إلى آخر فقط، بل أنه بالإضافة إلى ذلك يحدّد مسبقاً طبيعة وكمية البروتينات (بما فيها الإنزيمات) الموجودة في الخلية خلال فترة حياتها. وهكذا، وبشكل غير مباشر، فإن

من المحتمل أن يسيطر DNA على تركيب مكونات الخلية، جميعها، وأن يحدّد بالتالي جميع نشاطات الخلية منذ لحظة تكوينها وحتى موتها. ولا يغادر DNA النواة بالرغم من أنه يتم بناء معظم البروتينات الخلوية خارج النواة. لذلك، لا بدّ من وجود آلية تقوم بنسخ الرسالة المحفوظة في جزيء DNA لنقلها خارج النواة، ولترجمتها بطريقة تسمح في آخر الأمر بناء تركيب معين من البروتينات. وهذه الرابطة بين DNA والبروتينات هي RNA .

ويوجد RNA في ثلاثة أنواع، يؤدي كل منها وظيفة مختلفة في العملية الكلية لبناء البروتين، وهي تعرف بـ RNA الرسول (messenger RNA) و RNA الرايبوسومي (ribosomal RNA) و RNA الناقل (transfer RNA) على التوالي. ويتم استنساخ أنواع RNA كلها بشكل أساسي عن طريق DNA. وفي البكتيريا فإنّ سلسلة DNA التي تتكامل مع RNA الرايبوسومي تعادل حوالي ٢٠٪ من DNA الكلي. وتحتوي الخلايا الحيوانية على DNA الذي يتكامل مع مئات عديدة من نسخ RNA الرايبوسومي. وقد يتكون RNA الرايبوسومي بشكل رئيسي في النوبة، بالمقارنة مع RNA الناقل الذي يتكون على الجينات الموجودة على الكروموسومات في النواة.

ويوجد حوالي ٨٠٪ من RNA الخلوي على شكل جسيمات من بروتينات نووية رايبوزية (ribonucleoproteins) تعرف بالرايبوسومات. وهي توجد مبعثرة في ستيوبلازم الخلية، وقد يوجد العديد منها، وفي أي وقت، مرتبطاً ارتباطاً وثيقاً مع أغشية الشبكة الاندوبلازمية. وتعدّ الرايبوسومات الأماكن التي يتم بها بناء معظم البروتينات الموجودة في الخلية. وعندما يتم بناء البروتين بشكل نشيط، تميل الرايبوسومات إلى التجمع في مجموعات قد تحتوي حوالي عشرين رايبوسوماً منفرداً، وتعرف هذه المجموعات بإسم عديد الرايبوسومات (polyribosomes).

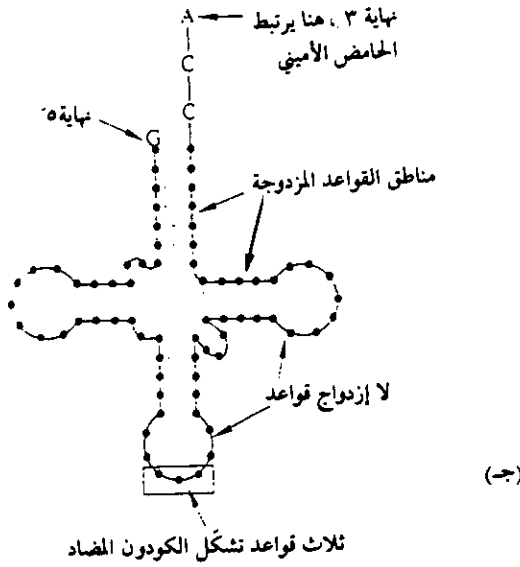
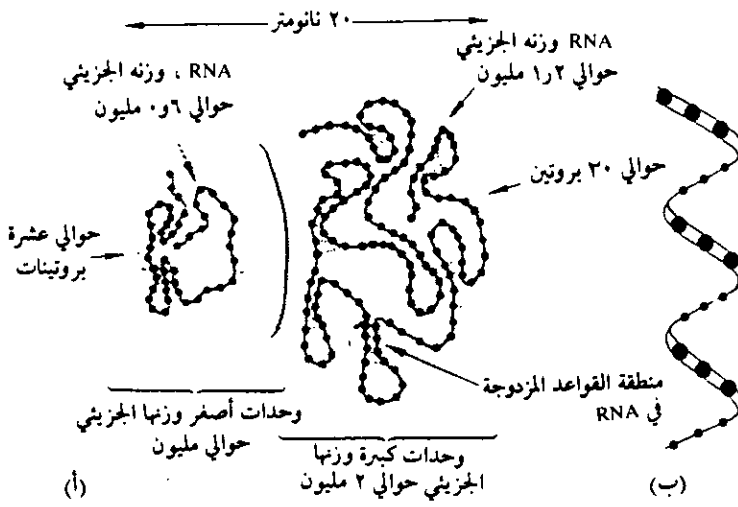
إن تركيب RNA الرايبوسومي غير مفهوم بشكل تام، إذ توجد بعض القواعد المزدوجة في خيط منفرد من RNA، وينحني الخيط على نفسه، ألا أن التركيب اللولبي قد يتحطم في بعض الأماكن بحيث يمكن أن يتألف الجزيء من حلقات عدة منفصلة ربمًا يتحدّد شكلها بواسطة البروتين الذي تتحد معه.

ويسمى النوع الثاني من RNA الموجود في الخلية بإسم RNA الرسول، وهو أقل وفرة من RNA الرايبوسومي إذ يشكّل حوالي ٢٪ من RNA الكلّي في الخلية. ومع ذلك، فهو ذو أهمية حيوية إذ يمكننا أن نفهم كيف يسيطر DNA في النواة على نشاطات الخلية وتركيبها، إذ يعدّ المادة التي تحمل في تركيبها نسخة للمعلومات التي يبلّغها DNA الكروموسومي. ويتكون RNA الرسول داخل نواة الخلية نتيجة لإزدواج القواعد مع أحد لولبي DNA وينتقل من النواة إلى الرايبوسومات، حيث يتم تفسير رسالته بشكل دقيق (الجزء ١٦-٥) في البروتين النووي للرايبوسوم. ويحدّد تركيبه الترتيب الذي تتخذه الأحماض الأمينية عند إرتباطها مع بعضها لتكوين بروتين معيّن.

ويتألف جزيء RNA الرسول في العادة من جديلة واحدة بدلاً من لولبين مزدوجين. ويرجع هذا الإستنتاج بشكل جزئي إلى طبيعة الدور البيولوجي الذي ينسب إلى RNA الرسول، فهو يعمل كجهاز ناسخ لجزيئات RNA الناقل، إلّا أن الدعم الحقيقي لهذا الافتراض يأتي من حقيقة مفادها أن جزيئات RNA الرسول ذات الجديلات المزدوجة المنتجة صناعياً لا تتحطم بسهولة بإنزيم تحليل RNA (RNA ase) في حين يتحطم RNA الطبيعي بسهولة. كما أن التساوي العددي لنوكليوتيدات البورين والبيريميدين، والذي يميّز DNA لا يوجد في RNA الرسول أو RNA الرايبوسومي. و RNA الرسول له فترة حياة قصيرة مميّزة،

ولهذه الخاصية يعزى سبب وجود كميات قليلة من RNA الرسول في الخلية في وقت معين، واليهما تعزى أيضاً الصعوبة في الحصول على نتائج مخبرية عن RNA الرسول. وفي العديد من البكتيريا، تتراوح فترة نصف الحياة لـ RNA الرسول بين دقيقة ودقيقتين غير أن هذا الوضع لا ينطبق دائماً على خلايا الكائنات الحية الراقية. فمثلاً أوضحت التجارب على خلايا الدم الحمراء في الثدييات (وهي خلايا لا تحتوي على DNA لذلك لا تستطيع إنتاج RNA جديد). إن البروتينات تتكون لساعات عديدة في أنظمة تحتوي على RNA الرسول و RNA الرايبوسومي وجزيئات RNA الناقل وعوامل مرافقة ملائمة. إن لمسألة طول عمر RNA الرسول أهمية اعتبارية بالنسبة إلى عدد جزيئات البروتين التي قد يتم بناؤها من جزيء وحيد من RNA الرسول. والوزن الجزيئي لـ RNA الرسول متغير جداً ويعتمد إلى حد كبير على طول البروتينات التي يمثل الشيفرة لها. وتتراوح الأوزان الجزيئية الشائعة من ٢٥٠٠٠ إلى مليون، وهذا العدد يطابق حوالي ٧٥ و ٣٠٠٠ نيوكليوتيد.

وتختلف جزيئات الشكل الثالث لـ RNA من النوعين السابقين في مظاهر هامة عديدة. فجزيئات RNA الناقل أصغر بكثير، وهي تتكون من حوالي ٧٤ إلى ٩٤ نيوكليوتيد. وهناك أكثر من أربعين نوعاً من RNA الناقل تم إيضاح تركيب أكثر من نصفها تقريباً. وتنتهي الجزيئات عند النهاية ٥' (5' end) المحتوية على الجوانين في حين تحتوي النهاية ٣' (3' end) من السلسلة المتعاقبة على النيوكليوتيدات النهائية الثلاثة وهي - سايتوسين - سايتوسين - ادينين (C-C-A). وللسلسلة النيوكليوتيدات ترتيب يشبه ترتيب ورقة البرسيم مع وجود قواعد مزدوجة هامة عند عنق كل وريقة وقاعدتها (شكل ١٦-٤، ج). وهناك جزء هام جداً في هذا التركيب يتألف من ثلاثة نيوكليوتيدات تكوّن جزءاً من الوريقة النهائية. وتعرف هذه النيوكليوتيدات الثلاثة بإسم الكودون المضاد (anticodon) (الجزء ١٦-٤).

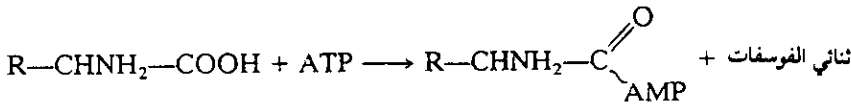


شكل ١٦ - ٤

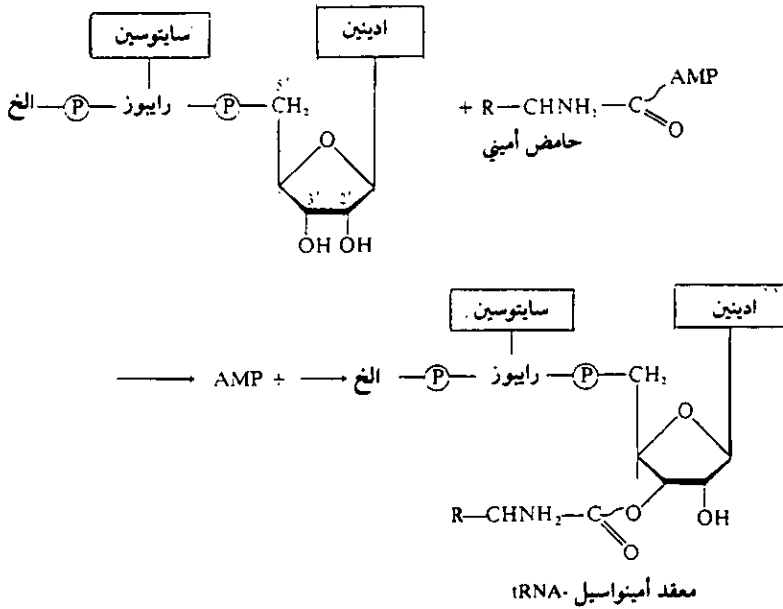
الأشكال التركيبية المؤقتة لأنواع RNA الثلاثة

- (أ) RNA الريبوسومي: يتألف بشكل أساسي من جديلة منفردة إلا أن هناك بعض القواعد المزدوجة. ويرتبط ارتباطاً وثيقاً مع البروتينات الريبوسومية. ويقسم الريبوسوم و RNA فيه إلى وحدات كما هو مشار إليه.
- (ب) RNA الرسول: يعرف القليل عن تركيبه الثانوي، غير أن وظيفته البيولوجية تشير إلى احتمال عدم وجود قواعد مزدوجة فيه.
- (ج) RNA الناقل: يتألف من حوالي ٨٠ نيوكليوتيد، له شكل ورقة البرسيم ويحتوي على قواعد مزدوجة في الأعناق.

إنّ مظهراً أساسياً لـ RNA الناقل هو أنّ كل نوع يرتبط ارتباطاً خاصاً بحامض أميني معين، ويتحقق هذا الأمر بواسطة الانزيمات البانية لمعقد الحامض الأميني و RNA الناقل (aminoacyl - t RNA synthases). ولكل واحد من هذه الانزيمات أماكن رابطة خاصة ليس بحامض أميني معين فحسب، بل بنوع واحد من RNA الناقل أيضاً. ويرتبط الإنزيم الباني بالحامض الأميني محوّلًا إيّاه إلى مشتق AMP المسمّى أمينو أسيل - AMP (aminoacyl- AMP) مستخدماً ATP في هذه العملية:



وينتقل جزء الأسيل من هذا المركب إلى موقع الهيدروكسي رقم ٣ في النيوكليوتيد الطرفي لـ RNA الناقل، وهذا النيوكليوتيد الطرفي هو نيوكليوتيد الأدينين بشكل غير متغير:



والمركب الناتج ، أمينو أسيل - tRNA ، فريد في حد ذاته فهو يحتوي على مجموعة أمينو أسيل معينة وعلى كودون مضاد . معين . وكما سئرى فيما بعد ، فإنه يحدّد الموقع الذي يتحد فيه الحامض الأميني لتكوين البروتين . لاحظ أن الطاقة على شكل ATP قد استهلكت في هذه العملية وأنه يمكن اعتبار الحامض الأميني على شكل مشتقه الأسيل بأنه شكل نشيط لإحتوائه على الطاقة . وبالتالي تستخدم هذه الطاقة في بناء رابطة الببتيد (peptide bond) (الجزء ١٦-٥) . وكما هي الحال في معظم الأحيان يكون ثنائي الفوسفات (pyrophosphate) أحد النواتج ، وتحتوي معظم الخلايا على إنزيمات ثنائي الفوسفاتيز التي تحلّله مائياً إلى الفوسفات . ويساعد هذا التفاعل على توجيه التوازن للتفاعلات الأولية نحو بناء الناتج الرئيسي ، ألا وهو الأمينو أسيل - tRNA في هذه الحالة . وسوف نتطرق فيما بعد إلى أمثلة عديدة أخرى يتكون فيها ثنائي الفوسفات كناتج ثانوي ، وإلى الدور الذي يلعبه تحلّلها المائي اللاحق .

٣-١٦ أصل جزيئات الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأكسجين والحامض النووي الرايبوزي

(Origin of molecules of DNA and RNA)

إنّ الدور البيولوجي المركزي لـ DNA كناقل للمعلومات من الخلية الأبوية إلى الخلية البنية لا يتضمن أن DNA يتم بنائه في النواة بطريقة ما فحسب ، بل إنّ الجزيئات الجديدة مطابقة تماماً للجزيئات القديمة . وهذا يأتي من حقيقة مفادها أنّ الإنقسام الطولي للكروموسومات أثناء عملية الإنقسام غير المباشر لا يمكن أن يتم الى ما لا نهاية إذا كان العدد المحدّد لخيوط DNA المكوّنة للكروموسومات سيتناصف باستمرار ، ومن حقيقة أن الخلايا البنية الناتجة تحتفظ بمميزاتها الأساسية للخلية الأبوية .

إنّ تكامل القواعد في اللولب المزدوج يعطي تفسيراً واضحاً لكيفية إمكانية حدوث التضاعف الذاتي، علماً بأنّ الطريقة الدقيقة التي ينفصل فيها خيطا اللولب المزدوج لحظة التضاعف لا يمكن اعتبارها وكأنها مسألة محسومة نهائياً. لقد بدأ التقدم في إلقاء الضوء على عملية تضاعف DNA عندما تأكد أنه عند تكوين لولب مزدوج من DNA، فإنّ إحدى جدائل هذا اللولب تكون جديدة بشكل تام في حين تكون الجديدة الأخرى إحدى جدائل اللولب الأصلي. وهذا ما يسمّى بالتضاعف شبه المحافظ (semi-conservative replication).

لقد جاء أحد المفاتيح الهامة لحل لغز آلية تضاعف الـ DNA من عملية عزل إنزيمات تعرف الآن جماعياً بإسم الإنزيمات المبلمرة لـ DNA (DNA polymerases) . وبوجود DNA البادئ (DNA primer) وخليط من النيوكليوتيدات ثلاثية الفوسفات المحتوية على الرايبوز منقوص الأكسجين (dATP و dGTP و dCTP و dTTP) تحفز هذه الإنزيمات عملية بناء DNA جديد. ويمكن فهم التفاعل الذي تحفز الإنزيمات المبلمرة لـ DNA إذا ما اعتبر أولاً إضافة النيوكليوتيدات إلى جديدة وحيدة من جزيء DNA البادئ والمبين في يسار الشكل (١٦-٥، أ). ففي هذا الشكل تمت إضافة النيوكليوتيدات A و C في حين أنّ الإضافة التالية ستكون للنيوكليوتيد T. وفي هذه المرحلة لا يمكن إضافة أي نيوكليوتيد سوى النيوكليوتيد T لأنّ القاعدة A هي التي تلي القواعد T و G في الجزيء البادئ. وبالطبع تستطيع T فقط تكوين زوج مع A (الجزء ١٦-١). وتحفز الإنزيمات إدخال النيوكليوتيدات في الاتجاه ٣ إلى ٥ فقط على الجزيء البادئ وفي ترتيب معين تحدده قواعد ذلك الجزيء البادئ. ومن المحتمل أن يكون الثايميدين ثلاثي الفوسفات المحتوي على الرايبوز منقوص الأكسجين (dTTP) روابط هيدروجينية مع الأدينين في الجزيء البادئ، وكنتيجة لهذا يتم إزالة ثنائي الفوسفات مع تكوين رابطة فوسفاتية جديدة على الموقع ٣ في نهاية السلسلة النامية لجزيء DNA. أمّا القاعدة التالية

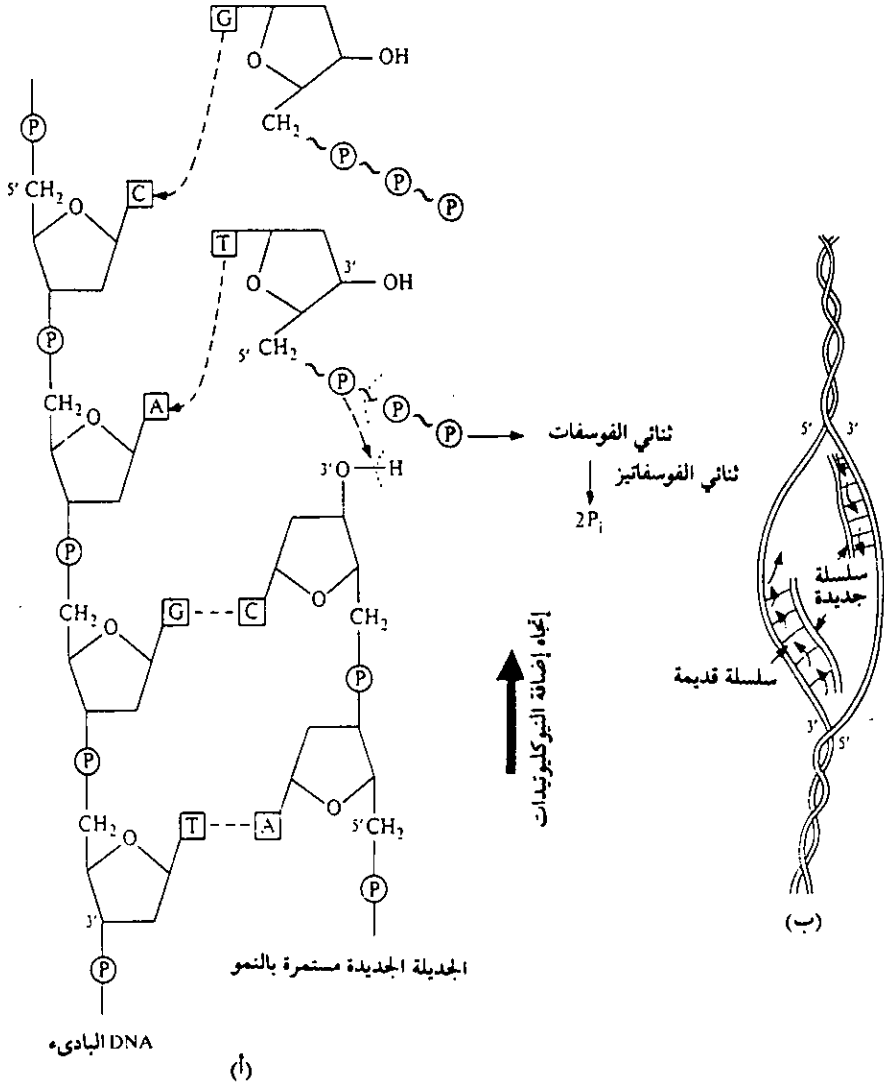
المضافة فيجب أن تكون G لأنها ستكون زوجاً مع C (شكل ١٦-٥، أ). وكلما أضيف نيوكليوتيد، يتكون جزيء آخر من ثنائي الفوسفات.

ويوضح الشكل (١٦-٥، أ) كيفية تكوين الجديلة المكملة لـ DNA باستخدام جديلة وحيدة موجودة سابقاً وتمثل الجزيء البادئ. وبشكل اعتيادي، تبدأ عملية التضاعف من لولب مزدوج لإنتاج لولين مزدوجين متطابقين. ولقد ذكر في وقت ما أن جزيء DNA قد يزيل التفافه في إحدى نهايتيه مع فصل الجديلتين في تلك النهاية مما يمكن نمو جديلتين جديدتين بدءاً من تلك النهاية (شكل ١٦-٣). ولقد أظهرت صور المجهر الإلكتروني لـ DNA المتضاعف في البكتيريا بأن جدائل DNA الجديدة تنتج أولاً وذلك بعد فصلها في مكان ما على طول الجزيء. وتبين الخصائص المميزة للإنزيمات المبلمرة لـ DNA بأن كلاً من جديلي الجزيء البادئ الأصلي يتعرض لعملية تضاعف وذلك عن طريق الإضافة المتتالية للقواعد الجديدة المكملة بالاتجاه ٣ إلى ٥ (شكل ١٦-٥، ب). وفي الخلايا حقيقية النواة يحتمل وجود نقاط لحدوث عملية التضاعف عبر طول DNA. وهناك إنزيمات أخرى تشارك في العملية بالإضافة إلى الإنزيمات المبلمرة لـ DNA، ومن بينها تلك المسماة بروتينات إزالة الالتفاف (unwinding proteins) و DNA لايجيز (DNA ligase)، والتي تقوم بعملية ربط الروابط المكسورة في سلاسل DNA. وعملية الإصلاح هذه ضرورية لأن من الواضح بأن على جزيء DNA أن ينشق أو يتكسر في وقت ما، إذا كانت ستم المحافظة على التركيب اللولبي في اللولب المتكون حديثاً.

إن بناء RNA عملية يتم خلالها استنساخ ترتيب القواعد لجزيء DNA بطريقة تحدد ترتيب القواعد في RNA سواء أكان هذا الأخير رسولاً أو ناقلاً أو رايبوسومياً. وهنا يجب أن نتذكر أن RNA يحتوي على ثلاث قواعد توجد في

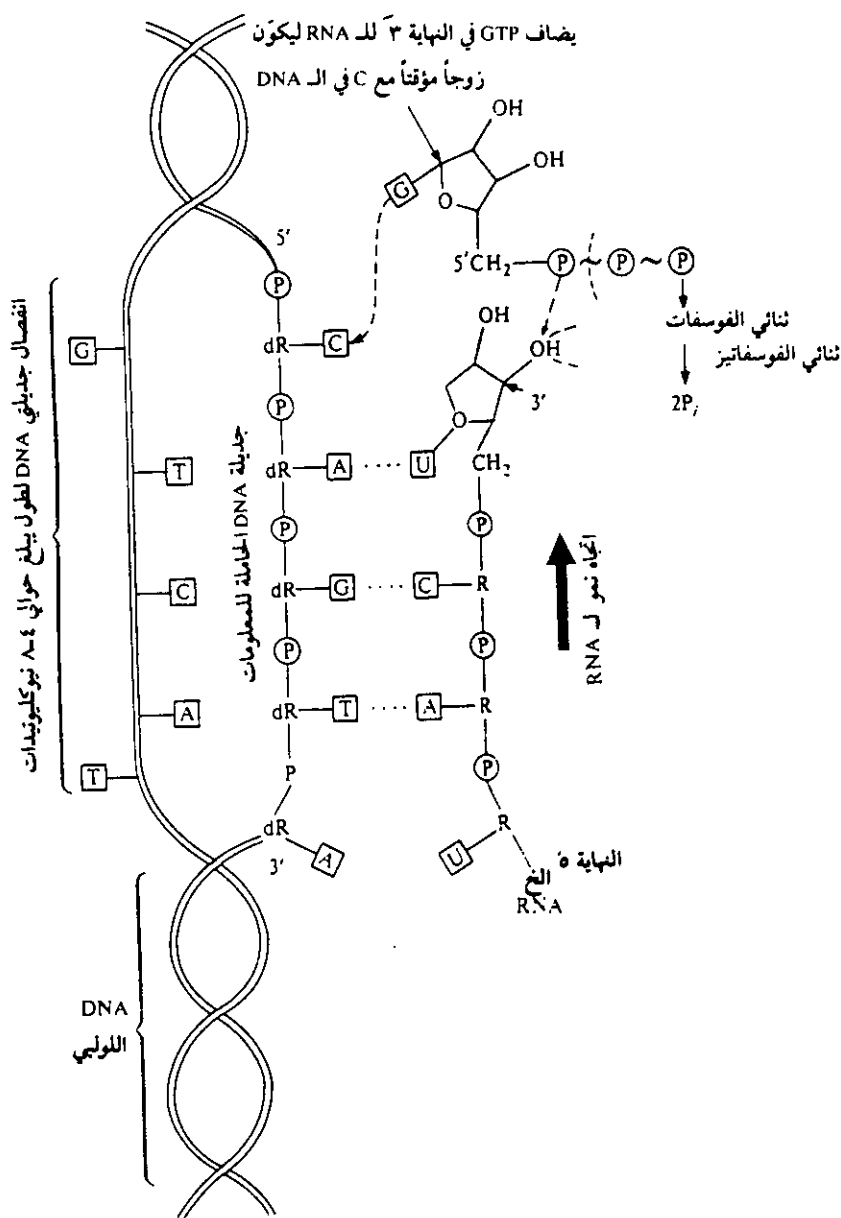
DNA (A و G و C) ، إلا أنه يحتوي على اليوراسيل (U) بدلاً من الثايمين (T) (الجزء ٣-٥). وتختلف هاتان القاعدتان بوجود مجموعة ميثيل فقط، إذ أن الثايمين هو ٥-ميثيل يوراسيل. وهناك دلائل مبكرة أدت إلى اكتشاف كيفية إمكان تضاعف RNA جاءت من ملاحظة القواعد في جديلة وحيدة من DNA البكتيريوفاج والتي يمكن أن تكون هجيناً من تركيب مزدوج الجديلات ويحتوي على RNA معين. ومن المعروف الآن أنه في هذا النوع من الجديلة المزدوجة، تكون A في جديلة DNA زوجاً مع U في جديلة RNA ، في حين تكون G زوجاً مع C بواسطة روابط هيدروجينية شبيهة لطريقة ارتباط G-C في DNA (شكل ١٦-٢).

وما زالت الآلية الصحيحة لعملية استنساخ RNA-DNA تفتقر إلى الفهم الجيد، إلا أن الإنزيمات المدروسة جيداً والمعروفة بالإنزيمات المبلمرة لـ RNA (RNA polymerases) تعدّ مكونات رئيسية في نظام التضاعف، فهي تستطيع مخبرياً أن تحفز بناء RNA إذا ما زوّدت بالنيوكليوسيدات ثلاثية الفوسفات الملائمة (ATP و GTP و UTP و CTP) بالإضافة إلى DNA البادئ، ويوضح الشكل (١٦-٦) آلية محتملة. إن الإنزيمات المبلمرة لـ RNA جزيئات كبيرة (وزنها الجزيئي ٥٠٠,٠٠٠) تستطيع أن تحيط بجزء من اللولب المزدوج لـ DNA. ويستطيع جزيء الإنزيم - فيما بعد - أن يفصل جديلتَي DNA لطول يبلغ حوالي ٨-٤ نيوكليوتيدات وهكذا تتحرر القواعد من الروابط الهيدروجينية التي تربطها بشريكاتها. إن إحدى جديلات DNA المعروفة بجديلة المعلومات (information strand) تزود الشيفرة اللازمة لتحديد ترتيب القواعد في الـ RNA حديث التولّد. ويتحرك الإنزيم المبلمر لـ RNA على طول جديلة المعلومات في الاتجاه ٣ إلى ٥ (شكل ١٦-٦) وأثناء ذلك ترتبط النيوكليوتيدات الرايوزية مع بعضها لتكوّن الهجين المؤقت من RNA-DNA والذي ينمو فيه RNA بالاتجاه ٥ - ٣.



شكل ١٦ - ٥

(أ) التفاعل الذي يحفزه الإنزيم المبلمر لـ DNA
 (ب) إتجاه إضافة النيوكليوتيدات الذي يسمح لتضاعف تركيب DNA بالحدوث. لاحظ أن الإنزيم المبلمر لـ DNA يضيف النيوكليوتيدات وفقاً للترتيب المتعاقب للجزيء البادىء وفي الإتجاه ٣ إلى ٥.



شكل ١٦-٦

نموذج يبين عملية استنساخ RNA والتي يحفزها الإنزيم المبلمر لـ RNA. $R =$ رايبوز ، $dR =$ رايبوز منقوص الأكسجين.

وبالرجوع إلى الشكل (١٦-٦) يمكن ملاحظة أن قواعد DNA في جديلة المعلومات توجد في الترتيب التصاعدي A ، T ، G ، A ، C . وفي جديلة RNA كانت U تشكّل في البداية زوجاً مع قاعدة A السفلى إلا أنها قد انفصلت الآن . ثم تشكّل A زوجاً مع T و C مع G و U مع A . وإنّ تما لا شك فيه أنّ G هو النيوكليوتيد التالي التي ستم إضافته لـ RNA ، ذلك لأنه سيكون زوجاً مع C . ويبدو أنه تم اختيار النيوكليوتيد G لأنّ القاعدة في هذا النيوكليوتيد تشكّل أولاً روابط هيدروجينية مع C في DNA . ثم يحفز الإنزيم تفاعلاً للتحليل المائي يعمل على إزالة ثنائي الفوسفات من GTP وتكوين رابطة فوسفاتية جديدة في النهاية ٣ لـ RNA النامي .

ويجب أن نلاحظ أنّ هناك تشابهاً عاماً بين هذه العملية وعملية تضاعف DNA (شكل ١٦-٥)، إلا أن الخلاف الكبير يكمن في انفصال جزيء RNA الجديد من جزيء DNA البادئ (أنظر إلى U في أسفل الشكل ١٦-٦). ونتيجة لذلك فإنّ قاعدة DNA التي كانت ترتبط مع قاعدة RNA المتكوّن تعود للإلتفاف لتكوّن زوجاً مع قاعدتها المكملّة من DNA ، وهكذا يعود DNA إلى تركيبه اللولبي الطبيعي . إنّ تركيب القواعد في RNA هو نفس ذلك الموجود في جديلة لـ DNA غير الحاملة للمعلومات باستثناء وجود U بدلاً من T . وإنّ مما لا شك فيه أن التفاعل الذي يحفزه الإنزيم المبلمر لـ RNA هو تفاعل معقد، ذلك أن جزيئاً واحداً من الإنزيم له القدرة على ربط النيوكليوتيدات الرايبوزية بمعدل خمسين واحدة في الثانية .

وهناك العديد من التساؤلات أو المشاكل التي يطرحها هذا النظام . ما الفرق بين جديلة DNA الحاملة للمعلومات والجديلة الأخرى؟ كيف يستطيع الإنزيم

المبلمر تمييز المواقع على DNA الذي سيدأ منه عملية الإستنساح وأين يجب أن يتوقف؟ إننا ما زلنا نفتقر إلى إجابات محدّدة لهذه التساؤلات بالرغم من التقدم الذي تم احرازه نتيجة الدراسات على بعض الجينات في أ. كولاي (E. coli) ، إلا أنه بالنسبة للخلايا حقيقية النواة فقد ننتظر عقداً آخر من الزمن. ويبدو من المحتمل أن بعض نيوكليوتيدات السلسلة المتعاقبة في DNA تعمل كإشارة بدء أو توقف أو كإشارة لإستنساخ جديدة واحدة وليس الأخرى. . . الخ. وقد ينتج عن هذه الإشارات تغيرات الوستيرية (allosteric) في الإنزيم المبلمر والذي يؤدي بدوره إلى تنشيط التفاعل أو تثبيطه.

١٦ - ٤ الشيفرة الوراثية (The genetic code)

من بين الإنجازات العظمى في البيولوجيا الحديثة إكتشاف الشيفرة الوراثية. وهذه مبهجة لنا في جوهرها بالرغم من وجود التعقيدات العديدة التي ما زالت تحتاج إلى توضيح. ويتألف RNA الرسول من جديدة واحدة وذلك عند قراءة رسالته على الأقل. ويجب أن نتذكر أن ترتيب القواعد في RNA الرسول يحدده أصلاً جزيئات RNA الموروثة من الآباء. ويصوغ RNA الرسول في رموز شيفرية العدد والمواقع للأحماض الأمينية العشرين كما تظهر في البروتينات، وهكذا يحدّد خصائص الإنزيمات والبروتينات التركيبية في الخلية.

ونظراً لوجود ٤ قواعد فقط ولكن ٢٠ حامضاً أمينياً، فإنّ صياغة فريدة للشيفرة لحامض أميني واحد معين يجب أن تتضمن سلسلة متعاقبة من ثلاث قواعد نيوكليوتيدية على الأقل. إنّ القواعد الأربع إذا أخذت واحدة منها فقط في وقت واحد تستطيع أن تعمل كشيفرة لـ ١٤ من الأحماض الأمينية، كذلك فإن سلسلة متعاقبة من قاعدتين فقط تستطيع ان تعمل كشيفرة لـ ٢٤ من الأحماض الأمينية المختلفة. إنّ

الثلاثية الموجهة (triplet) التي تحتوي على أي من القواعد الأربع والتي توجد في أي ترتيب ثلاثي تستطيع أن تعمل كشفرة لـ ٣٤ أو ٦٤ حامضاً أمينياً.

ولقد أصبح من الثابت الآن بأن كودون (codon) كل حامض أميني يتألف من ثلاثة قواعد موجهة (triplet of bases). وبالرغم من وجود كودون فريد لكل حامض أميني، إلا أنه يمكن تمثيل الحامض الأميني بكودونات عديدة. فعلى سبيل المثال، يملك اللوسين (leucine) ست كودونات، وحامض الأسبارتيك كودونين في حين يملك التريبتوفان كودوناً واحداً فقط. ولقد تم اكتشاف الشيفرة باستخدام جزيئات RNA الرسول الاصطناعية والمحتوية لتركيب معين من القواعد، بالإضافة إلى تحضيرات ملائمة من الرايبوسومات وجزيئات أمينو أسيل - RNA الناقل وكذلك ATP و GTP للتزويد بالطاقة، إذ تم في البداية دراسة جزيئات RNA المتكونة من قاعدة واحدة. إن واحداً من هذه الجزئيات المحتوي على اليوريدين (عديد اليوريدين poly-U) ينتج ببتيدات تتألف على وجه التحديد من الفينيل الانين، في حين ينتج عن عديد الساييتوسين (poly-C) عديد البرولين وينتج عن عديد الأدنينوسين (poly-A) عديد اللايسين. وعند استخدام RNA ذات الصيغة $(UC)_n$ ينتج ببتيد يتألف من وحدات السيرين واللوسين المتبادلة. ولقد أدت التجارب من هذا النوع بالإضافة إلى عملية معقدة من التفسيرات المنطقية والاحصائية إلى تكوين الشيفرات المشار إليها في الجدول ١٦-١.

وتتم قراءة القواعد على طول RNA الرسول بالإتجاه ٥' إلى ٣'. فإذا كانت القاعدة الأولى للكودون هي U يتبعها U ثم U، فإن الحامض الأميني الذي سيندمج في البروتين سيكون فينيل الانين (الجدول ١٦-١). وعلى صعيد آخر، إذا كان ترتيب القواعد هو UCU سيكون الحامض الأميني السيرين، في حين يعمل CUC كشفرة

للويسين . ولهذا السبب فإنَّ (UC)_n ينتج الببتيدات التي أشرنا إليها أعلاه بغض النظر عن الطريقة التي تُقرأ فيها الشيفرة:

UCU	CUC	UCU	CUC	UCU	CUC	UCU
سيرين	لوسين	سيرين	لوسين	سيرين	لوسين	سيرين

أما السلسلة المتعاقبة التالية فهي أكثر تعقيداً:

-UCA- AGA- CAG- GAG- GUA-

فالين - حامض - جلوتامين - أرجينين - سيرين
جلوتاميك

وهذا يوضح شكل خماسي ببتيدي معين إذا ما عرفنا من أين نبدأ، فإذا ما بدأنا من الجهة C بدلاً من U فإننا وبالرجوع إلى الجدول (١٦-١) سوف نحصل على النتيجة المغايرة التالية :

-U-CAA- GAC- AGG- AGG- UA-

ارجينين - ارجينين - حامض - جلوتامين
اسبارتيك

وقد تعني الشيفرة شيئاً معقولاً إذا ما قرئت الثلاثيات الموجهة كالكودونات المنوي تكوينها . إنَّ من الثابت الآن أنَّ جميع البروتينات يبدأ بناؤها بالكودون AUG الذي يتطابق مع الميثيونين (الجدول ١٦-١) . وفي الواقع ، يمرَّ RNA على طول

جدول ١٦ - ١

الشفرة الوراثية؛ كودونات الأحماض الأمينية. تم اختصار أسماء الأحماض
الأمينية بالحروف الثلاثة الأولى فمثلاً Phe = فينيل ألانين، بإستثناء Ile = ايزولوسين
و Asn = اسبارجين و Trp = تريبتوفان و Gln = جلوتامين

القاعدة الطرفية 5' - OH	القاعدة الوسطى				القاعدة الطرفية 3' - OH
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	END	END	A
	Leu	Ser	END	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

إشارات انهاء تكوين السلسلة = END

الرايبوسوم، وعندما يصادف السلسلة المتعاقبة AUG تبدأ آلية بناء البروتين بالعمل
ويصبح الميثيونين الحامض الأميني الأول في سلسلة الببتيد، ومن ثم يمكن تفسير
ترتيب السلسلة بسهولة، فمثلاً ينتج عن السلسلة المتعاقبة التالية رباعي الببتيد:

XXXXX - AUG - ACA - GUA - UAC - UGA - XXX

النهاية - تايروسين - فالين - ثريونين - ميثيونين

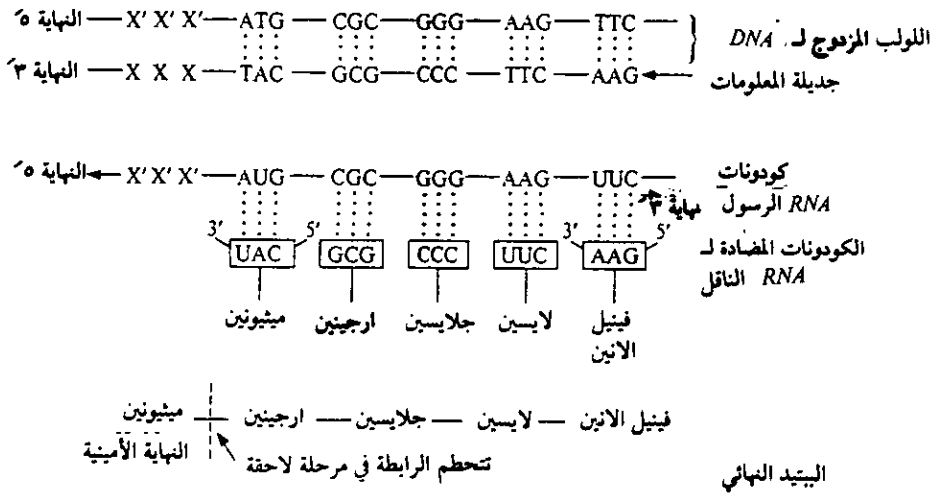
وكما يوجد إشارة للبدء في بناء البروتين، فإنّ من المهم أيضاً وجود إشارة لإنهاء تكوين السلسلة (termination signal). وفي هذا المثال يقوم UGA بهذه الوظيفة. ويوجد في الحقيقة ثلاثة كودونات تؤدي إلى إنهاء السلسلة وهي UGA و UAA و UAG (الجدول ١٦-١). ومن بين الـ ٦٤ احتمالاً للثلاثيات الموجهة يعمل ٦١ منها ككودونات للأحماض الأمينية وثلاثة كإشارات لإنهاء تكوين السلسلة.

ومما يثير اهتمام القارئ أن يعرف أن يجد أنّ جميع الببتيدات يبدأ بناؤها بالميثيونين من نهايتها الأمينية. ويتم إزالة الميثيونين من معظم البروتينات في مرحلة لاحقة. وتعمل AUG كإشارة للميثيونين عند بدء تكوين سلاسل الببتيد وكذلك أثناء تكوينه أيضاً.

ونأتي الآن إلى آلية ترجمة شيفرة RNA الرسول. كيف يمكن تفسير الكودونات الثلاثية الموجهة لـ RNA الرسول ذات الجديلة الواحدة بشكل يسمح بترتيب الأحماض الأمينية ترتيباً صحيحاً في البروتين الذي سيتم بناؤه؟

يوضح الشكل (١٦-٧) المبدأ العام الذي يعتقد أنه يشكل الأساس لهذه العملية. يعمل جزء من DNA المحتوي على جديلة المعلومات كنسخة أو طبعة لإنتاج RNA الرسول والمتكامل معه والذي يتألف من كودونات ثلاثية موجهة (triplet codons) ويحتوي كل RNA ناقلاً على ثلاث قواعد مميزة تسمى بالكودون المضاد (anticodon) (شكل ١٦-٤، ج)، وقد تلعب هذه دوراً في عملية تكامل القواعد المزدوجة مع كودونات RNA الرسول. وتختار هذه العملية أحماضاً أمينية معينة لأنّ كل RNA ناقلاً يحمل مشتق حامض أميني خاص.

إن GCG هو ثلاثية موجهة في جديلة معلومات DNA يعمل كشفرة للأرجينين. وهي تترجم على شكل CGC في RNA الرسول لأن C تشكل زوجاً مع G (شكل ٧-١٦). وهكذا فإن الأرجينين المرتبط مع RNA الناقل والذي يملك الكودون المضاد GCG سوف يأتي إلى موقعه بواسطة تكوين القواعد المزدوجة بين الكودون والكودون المضاد.



شكل ٧-١٦

نموذج يبين العلاقة العامة بين جديلة المعلومات لـ DNA و RNA الرسول والكودونات المضادة في RNA الناقل والبيتيد الناتج.

وهناك العديد من التعقيدات غير المشار إليها في الشكل (٧-١٦)، وبشكل خاص إحتواء جزيئات RNA الناقل على عدد من القواعد بالإضافة إلى G و A و U و C. ومن بينها مشتقات الميثيل لهذه القواعد: اليوريدين

الكاذب [pseudo - uridine (Ψ)] والأنوسين [inosine (I)] (شكل ١-٥) . ويحل محل A في الكودون المضاد ويحل Ψ أحياناً محل U . على أية حال، هناك تشابه عام بين الكودونات المضادة وبين ما يمكن توقعه من الكودونات .

وهناك تعقيد آخر لا يشير إليه الشكل (١٦-٧) ينتج عن وجود عدة ثلاثيات موجهة لمعظم الأحماض الأمينية . ففي حالة الألانين مثلاً توجد قاعدتان (GC) يتبعهما أي قاعدة من القواعد الأربع (الجدول ١-١٦) .

وعندما تبدأ جزيئات RNA الناقل للألانين بقراءة القاعدتين الأوليتين (GC) ، فإن الكودون المضاد (CGI) يشكل أزواجاً متكاملة مع كل من الثلاثيات الموجهة في RNA الرسول وهي GCU وGCC وGCA وGCG . وفي الحقيقة تفشل القاعدة الثالثة لأن تتلاءم والكودون في الطريقة المألوفة . وتعرف هذه الطريقة بإسم فرضية التذبذب (wobble hypothesis) . ومن الناحية الإقتصادية فإن من الأفضل وجود أنواع أقل من جزيئات RNA الناقل في الحالات التي يتطابق فيها نوع واحد مع كودونات عديدة للحامض الأميني نفسه . ولهذا السبب نجد أن عدد جزيئات RNA الناقل المختلفة أقل من العدد المتوقع سابقاً وهو ٦١ .

وأخيراً، لا بد وأن نشير إلى نتيجة هامة لنظام الكودون الثلاثي الموجه، وهو احتمال حدوث الطفرات . ومن بين الطرق لحدوثها استبدال قاعدة بقاعدة أخرى على مستوى DNA . فمثلاً إذا استبدلت A بـ G فإن RNA الرسول المطابق سيحتوي على C بدلاً من U . وقد يكون لهذا نتائج متعاقبة هامة أو قد لا يكون . ففي الغالب لا يغير حامض أميني واحد مختلف تغييراً كبيراً من خصائص البروتين الذي تم تكوينه، إلا أنه في بعض الأحيان قد لا يكون لهذا التغيير أهمية

كبيرة فمثلاً ينتج العديد من الهيموجلوبينات البشرية الشاذة (غير الطبيعية) عن تغيير حامض أميني واحد .

وهناك طفرة أخرى يحتمل حدوثها من إزالة واحد أو أكثر من قواعد DNA . فإذا أزيلت مجموعة تتألف من ثلاث قواعد فإنّ هذا يؤدي إلى إزالة أحماض أمينية من البروتين مما يجعله أقصر . وإذا أزيلت قاعدة أو قاعدتان ، فإن الشيفرة بمجملها ستسمح شيئاً غير عادي بعد عملية الإزالة وستكون الأحماض الأمينية مختلفة عن تلك الطبيعية أصلاً .

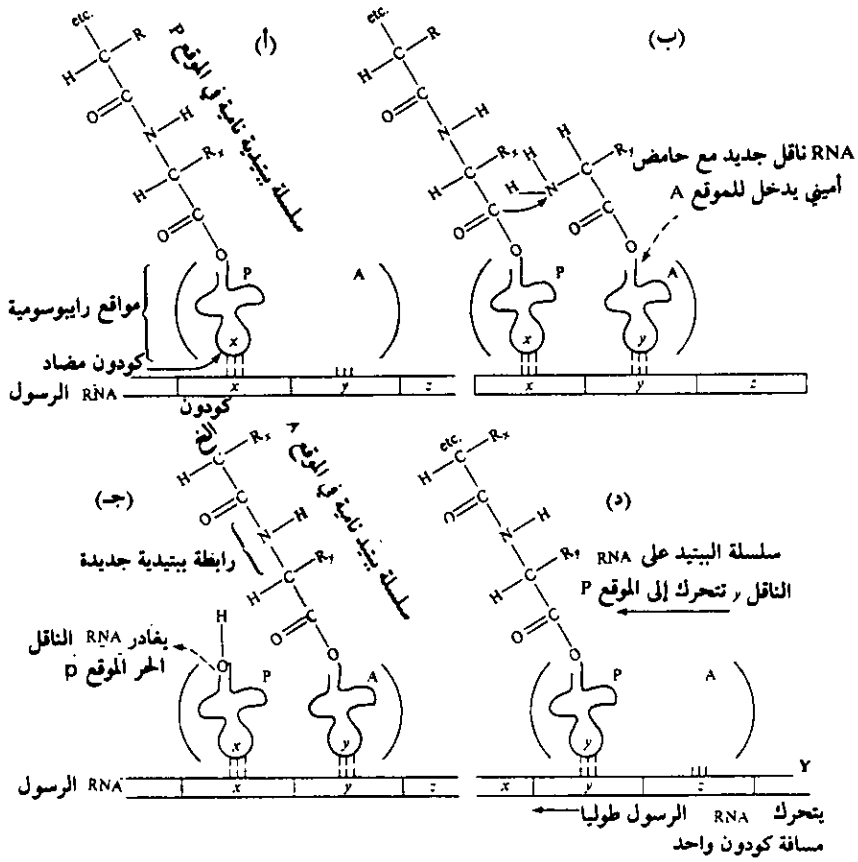
١٦ - ٥ بناء البروتين في الرايوسومات

(Protein synthesis in ribosomes)

ينتقل RNA الرسول إلى الرايوسومات حيث تترجم الشيفرة الوراثية إلى ترتيب معين من الأحماض الأمينية . وفي خلايا البدائيات تربط جديلة RNA بالرايوسومات حتى أثناء استمرار استطالة RNA في النهاية ٥ . وفي الخلايا حقيقية النواة يتم بناء البروتين في الرايوسومات المرتبطة مع الشبكة الاندوبلازمية في السيتوسول (الجزء ١-١٠) ، حيث يصل RNA الرسول أولاً إلى الرايوسومات بانتقاله خلال ثقب الغشاء النووي .

إنّ تركيب الرايوسومات معقد للغاية . وبالإضافة إلى RNA الرايوسومي ، فإنّها تحتوي على ثلاثين بروتيناً قد يساعد بعضها في عملية ارتباط RNA الرسول مع الوحدات الصغيرة (شكل ١٦-٤، أ) . وينسحب RNA الرسول عبر نوع من الأخاديد تسمح بتوجيه الكودونات بطريقة تتلاءم وارتباطها مع القواعد المكملّة

لجزيئات أمينو أسيل - RNA الناقل وتستخدم بعض البروتينات الأخرى كإنزيمات تدخل في مراحل عديدة من بناء الببتيد .

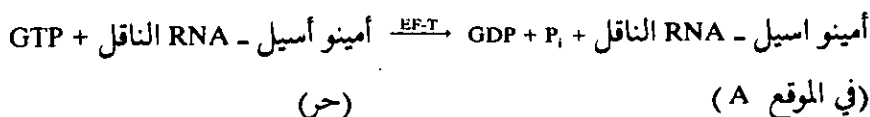


شكل ١٦ - ٨

البناء الرايبوسومي لرابطة الببتيد

وتحتوي الوحدات الرايبوسومية الكبيرة على موقعين رابطتين لـ RNA الناقل يعرفان بالموقع الببتيدي [peptidyl site (P)] وموقع الأمينو أسيل [aminoacyl site (A)]. ويوضح الشكل (٨-١٦) طريقة تكوين رابطة ببتيدية أثناء عملية استطالة البروتين المتولّد حديثاً. ويشغل الموقع P في الشكل (٨-١٦، أ) بواسطة جزيء RNA ناقل (x) الذي يحوي على كودون مضاد يتكامل مع كودون RNA الرسول. وسمّي الموقع P بهذا الاسم بسبب وجود الببتيد النامي في هذه المرحلة مرتبطاً مع RNA الناقل. إنّ الحامض الأميني المحتوي على المجموعة الجانبية R_x يزوّد النهاية الكربوكسيلية للببتيد، وهو الحامض الأخير الذي أضيف إلى السلسلة. لاحظ أن الموقع A غير مشغل في هذه المرحلة.

أمّا الحامض الأميني التالي في عملية الإضافة والمحتوي على المجموعة الجانبية R_y ، فهو يأتي إلى الموقع A مرتبطاً مع RNA ناقل خاص بشكل فريد حتى يحقق التلاؤم المطلوب بين الكودون المضاد والكودون الثلاثي الموجه لـ RNA الرسول الموجود في الموقع A. ويتم انتقال أمينو أسيل - RNA الناقل (y) إلى الموقع A بواسطة بروتين يسمّى عامل الإستطالة T [elongation factor T (EF-T)]. وهذه هي الخطوة الأولى التي تحتاج لإستهلاك الطاقة والتي تستمد من GTP. وهي خطوة معقّدة يمكن تلخيصها بالمعادلة التالية:

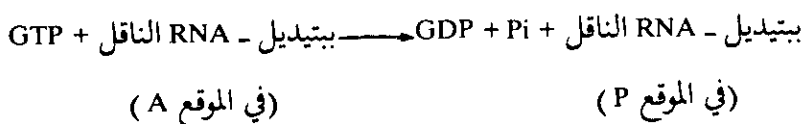


وفي المرحلة الممثلة بالشكل (٨-١٦، ب) توجد سلسلة الببتيد النامية والحامض الأميني المحتوي على المجموعة الجانبية y في المواقع P و A على التوالي،

حيث تصطف بشكل يسمح بتكوين رابطة ببتيدية ويحفز هذا التفاعل بروتين رايوسومي يعرف بالانزيم الناقل للببتيد (peptidyl transferase) إذ ينقل بشكل فعال الببتيد من الموقع P إلى الموقع A بحيث يقوم ببناء رابطة الببتيد بين مجموعة الكربوكسيل للحمض الأميني x ومجموعة الأمين للحمض الأميني y (شكل ٨١٦، ج).

وهذه خطوة أخرى تحتاج إلى الطاقة. وهنا يجب أن نتذكر بأن ATP يستخدم في بناء الأمينو أسيل - RNA الناقل. إنّ عملية التنشيط الأصلية هذه بواسطة ATP هي مصدر الطاقة لتكوين الرابطة.

وفي الخطوات التالية يقوم RNA الناقل غير المحتوي على الأسيل بإفراغ الموقع P بحيث يستطيع الببتيد النامي من العودة اليه (شكل ٨-١٦، ج، د). إن انتقال الببتيد من الموقع A ، الى الموقع P هو عملية خاصة مميزة لأنّ الببتيديل - RNA الناقل (peptidyl-tRNA) (المشار اليه y في الشكل) يبقى مرتبطاً بـ RNA الرسول بواسطة الرابطة بين الكودون والكودون المضاد. وتحرك عملية الانتقال هذه، وبشكل فعال RNA الرسول مسافة مطابقة لكودون واحد. وهذه الطريقة يأتي الكودون التالي (Z) إلى مكانه في الموقع (A) وذلك بإستقبال الأمينو أسيل - RNA الناقل التالي (Z) (شكل ٨-١٦، د). وتتم هذه العملية بواسطة إنزيم نقل الموضع (ترانس لوكين (translocase)). وهي خطوة ثالثة مستهلكة للطاقة في عملية بناء الببتيد والتي يتعرض فيها .. GTP لمزيد من التحليل المائي :



والآن ، وبعد عودة الببتيديل - RnA الناقل إلى الموقع P ثانية ، تعاد العملية بكاملها بحيث يضاف الحامض الأميني Z إلى البروتين النامي .

وكما أشرنا في الجزء السابق ، فإن الميثيونين هو دائماً الحامض الأميني الأول الذي يدخل في عملية بناء البروتين (أو الفورميل ميثيونين في خلايا البدائيات) . وتحتوي الخطوة الأولى في بناء البروتين على عوامل عدة تسمى بعوامل المبادرة (initiation factors) ، ويحتمل بدؤها مع وصول كودون الميثيونين إلى الموقع الرابط الرايبوسومي P .

وعندما تصل إشارات انهاء تكوين السلسلة (الجدول ١٦-١) في RNA الرسول إلى الموقع A تتوقف عملية بناء الببتيد ، وهذا يتحقق بفعل العوامل المحررة للبروتين (protein release factors) والتي تسبب تحطم الرابطة بين نهاية الكربوكسيل للببتيد و RNA الناقل له .

إن آلية بناء البروتين في الرايبوسومات معقدة جداً . وما الوصف الحالي إلا مقدمة فقط لهذه العملية الهامة جداً . ومن المظاهر المدهشة لهذه العملية سرعة حدوثها ، إذ تستطيع الرايبوسومات البكتيرية إضافة الأحماض الأمينية إلى ببتيد نام بمعدل عشرة أحماض في الثانية . أما الأنظمة الحيوية فهي أبطأ من ذلك وتحدث بمعدل حامضين في الثانية .

١٦ - ٦ تنظيم بناء البروتين

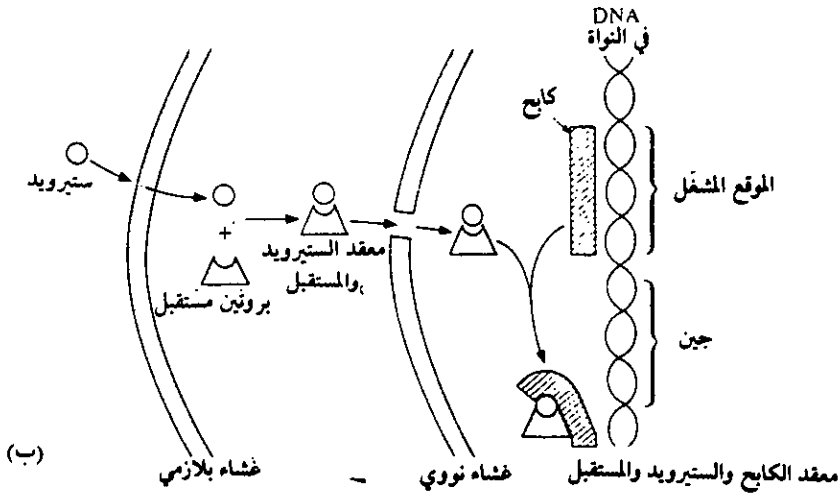
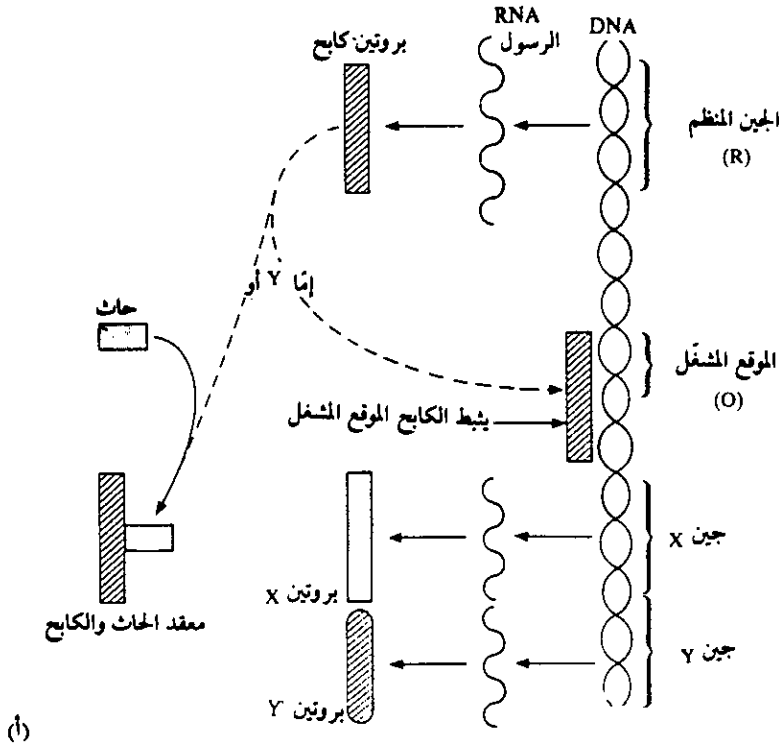
(The control of protein synthesis)

تتغير كمية البروتينات الموجودة في الخلية وأنواعها أثناء تطورها ونموها وكذلك استجابة للتغيرات في عملياتها الأيضية . ويتم هذا التغيير جزئياً بواسطة الحث

(induction) أو الكبح (repression) المنظم لآلية بناء البروتين، كما يتم جزئياً أيضاً بواسطة التغير في معدلات تحطم البروتينات في الخلية بفعل انزيمات التحلل المائي للبروتينات. وهكذا، توجد حالة من التوازن الديناميكي إذ يحدّد كمية أي نوع معين من البروتين المعدلات النسبية لبنائه أو لتحطمه.

ويأتي الكثير من المعرفة الحالية عن تنظيم بناء البروتين من العمل اللامع الذي قام به ف. جاكوب (F. Jacob) وج. مونو (J. Monod) مستخدمين البكتيريا *E. coli* كولاى (E. coli) لدراسة بناء الإنزيمات الداخلة في عملية هدم اللاكتوز. تحتوي الخلايا الطبيعية التي تنمو بغياب اللاكتوز على كميات قليلة من إنزيم اللاكتيز (lactase) (أي بيتا-جلأكتوسايديز)، كما يفقد الجدار الخلوي عملياً للحامل أو البيرميز (permease) اللازم لنقل السكر إلى الخلية. وترتبط عدة أجزاء وظيفية من DNA الخلية (الجينات) مع بعضها لتكوين وحدة فردية تعرف بالأوبيرون (operon) لها القدرة على إنتاج RNA الرسول اللازم لإستنساخ كل من اللاكتيز والبيرميز. وبشكل اعتيادي لا تؤدي هذه الجينات وظيفتها وذلك بسبب وجود بروتين خاص يعرف بالبروتين الكابح (repressor protein) ويوجد بالقرب من الموقع المشغل أو الموجه (operator site) للأوبيرون. وتوجد الشيفرة اللازمة لبناء البروتين الكابح في موقع آخر من DNA يعرف بالجين المنظم (regulator gene) (شكل ١٦-٩، أ).

وعند وضع أ. كولاى في وسط يحتوي على اللاكتوز، تطرأ زيادة إلى حد كبير على عدد جزيئات اللاكتيز والبيرميز. والذي يحدث هنا، أن كمية قليلة من اللاكتوز الداخل إلى الخلية تتحد بشكل خاص مع المواقع الرابطة (binding sites) للبروتين الكابح بادئة تغييرات ألوستيرية مما تجعله يترك الموقع المشغل. وهكذا يستطيع الإنزيم المبلمر لـ RNA من الانتقال على طول الموقع المشغل ليصل إلى



شكل ١٦ - ٩

(أ) نموذج لحث الإنزيمات وتثبيطها في خلايا البدائيات

(ب) حث بناء البروتينات بواسطة الستيرويد في الثدييات

الجينات التي تقوم ببناء RNA الرسول اللازم لبناء اللاكتيز والبيرميز. وبطريقة أخرى فإن كمية قليلة من اللاكتوز لها القدرة على إزالة تثبيط بناء RNA الرسول وحث التفاعلات اللازمة لبناء البروتينات.

وفي الفقاريات الراقية، كثيراً ما يتم التنظيم الهرموني لعملية الأيض بواسطة آلية الرسول الثانوي (secondary messenger mechanism) أو بواسطة حث بناء إنزيمات خاصة (الفصل الثالث عشر). ويبدو أن معظم الستيرويدات تعمل من خلال الآلية الثانية. فمثلاً تحث الجلوكوكورتيكويدات بناء العديد من الإنزيمات الداخلة في عملية توليد الجلوكوز. ويعتقد أن الآلية العامة لعملية الحث هذه تتم على مستوى استنساخ RNA الرسول (شكل ١٦-٩، ب). وعند دخول الستيرويد إلى الخلية يتحد مع بروتين مستقبل خاص، حيث يدخل معقد الستيرويد والمستقبل إلى النواة من خلال ثقب الغشاء النووي. وعند وصوله إلى موقع مشغل معين في الـ DNA يتحد مع بروتين كابح يمنع عادة استنساخ جزء من DNA. وينتج عن هذا تكوين معقد الكابح والستيرويد والمستقبل تاركاً الجينات المعنية حرة لتكوين RNA الرسول الملائم. ويتم بناء البروتينات في الطريقة الاعتيادية.

الفصل السابع عشر

انتقال المواد المذابة الى داخل الخلايا ومنها

Movement of Dissolved Substances into and out of Cells

يصف هذا الفصل العمليات الرئيسية الداخلة في انتقال المواد عبر الغشاء البلازمي للخلايا. ومن الناحية العملية، تتفاوت الآليات الى درجة لا يستهان بها، بتفاوت نوع الخلية، ونوع الكائن الحي، ونوع المادة. ويبدأ الفصل، ببعض الملاحظات العامة عن الانتشار السالب الى الخلايا واصفا بعض مضامينها. وفي حالات أخرى لا تدخل المواد الى الخلايا إلا اذا توافر حامل متخصص في الغشاء البلازمي، وهي عملية تسمى بالنقل بواسطة حامل (carrier mediated transport). ويتم توضيح هذه بالرجوع الى وظائف الخلايا الماصة في الامعاء. وتمثل الخلايا الماصة نموذجا لافضل امثلة النقل عبر الغشاء البلازمي دراسة، هذا النقل الذي يتضمن كلا من عمليتي النقل المسهّلة والنقل بواسطة حامل نشط. ويعتقد ان هذه العوامل توجد في الغشاء الخلوي.

١٧ - ١ الانتشار في السوائل والانتشار السالب عبر الاغشية الخلوية

(Diffusion in liquids and passive diffusion through cell membranes)

ان انتشار جزيئات المادة الذائبة في الماء غير المحرّك بطيء جدا. وفي غياب عملية معينة للخلط فقد تستغرق مادة ذائبة منحلّة عدة ساعات للانتشار حتى ولو

مسافة ستمترات قليلة. وقد يكون هذا هو السبب بان نقل المواد في معظم الكائنات الحية مرتب بطريقة تبقى معها مسافات الانتشار قصيرة جدا. ففي الحيوان الثديي مثلا، ينذر ان تنتشر المواد انتشارا سالبا لمسافة تزيد عن حوالي ١٠ نانومتر وهذا هو معدل المسافة بين معظم الخلايا واقرب الشعيرات الدموية اليها. ويعمل نظام الاوعية الدموية في الحيوانات وانظمة الخشب واللحاء في النبات على تقليل المسافة التي يتوجب على المواد الانتشار خلالها للوصول الى خلايا الانسجة المفردة.

ومن المسائل التي باتت معروفة نتيجة الخبرة ان الانتشار الصافي للمواد المذابة في المحلول يتم في الاتجاه من مناطق ذات تركيز عال الى مناطق ذات تركيز منخفض. وفي الواقع، تنتشر جزيئات المادة المذابة في جميع الاتجاهات، غير أنه تتوافر جزيئات اكثر للانتقال بعيدا من مناطق التركيز العالي. ولذلك فاننا كثيرا ما نشير الى التدفق الصافي (net flux) لجزيئات المواد المذابة. وهذا يقيس مقدار الحركة الاجمالية للجزيئات في اتجاه معين، ومع ذلك يدل بأن بعض الجزيئات تنتشر في الاتجاه المعاكس. ولما كانت جزيئات المادة المذابة في المحاليل المائية تتحرك بين الشبكة التركيبية لجزيئات الماء، فانه ليس من المستغرب ان تميل المواد المذابة ذات الجزيئات الاكبر للانتشار بصورة ابطأ من تلك ذات الجزيئات الصغيرة. ولقد اوضح أ. انشتاين (A. Einstein) (١٩٠٥) بان سرعة انتشار الجزيئات كانت تتناسب و $M^{-0.5}$ (ويعنى آخر، مقلوب الجذر التربيعي للوزن الجزيئي).

وعلى العموم، فان سرعة الانتشار او التدفق للمادة المذابة في المحلول تتناسب تناسباً طردياً مع التدرج في التركيز، وتناسبا عكسيا مع المسافة التي يحدث خلالها الانتشار. ولقد تمت صياغة هذا في قانون الانتشار الذي يعزى الى أ. فك (A. Fick) (١٨٥٥).

ان انتشار المواد عبر الاغشية الخلوية عملية اكثر تعقيدا بالمقارنة مع حركة المواد المذابة في المحلول، ذلك لان الغشاء البلازمي تركيب غاية في التعقيد الفيزيائي والكيميائي. فمع ان طبيعته الدقيقة ما زالت موضع شك (الجزء ٢-٦)، الا انه من الواضح احتوائه على كل من البروتينات والدهون، ومن غير المحتمل وجود اية مسامات كبيرة فيه تسمح بالدخول السهل للمواد المذابة المحمولة بالماء عبر قنوات مملوءة بالماء.

وحتى نقيس نفاذية اغشية الخلية، تم ادخال ثابت يعرف بثابت النفاذية (P) (permeability constant). وتختلف P باختلاف نوع الخلية ونوع المادة المذابة، وهي ذات فائدة لمقارنة نفاذية عدد من المواد الداخلة لنوع معين من الخلايا، او لمقارنة نفاذية اشكال مختلفة من الخلايا لمادة معينة. ومن ناحية عملية، فانه كثيرا ما يكون من الصعب قياس ثابت النفاذية (P) بدقة لان المواد قد تتحرك في كلا الاتجاهين (داخل الخلية وخارجها) في الوقت نفسه بالرغم من ان استخدام المركبات المشعة قد ساعد في التغلب على العديد من هذه المشاكل. لذا، فانه من الافضل ان نأخذ بعين الاعتبار التدفق $\frac{dn}{dt}$ او الحركة الصافية للجزيئات (n) عبر الغشاء في الزمن (t). وتستطيع المواد ان تبدى حركة سالبة صافية من تركيز عال خارج الخلية (C_1) الى تركيز اقل (C_2) داخل الخلية او بالعكس. وبمعنى آخر، تتم الحركة الصافية اسفل التدرج في التركيز. وكما هو متوقع فكلما كبرت مساحة الغشاء (A) التي يتم الانتشار خلالها، تمت العملية بشكل اسرع. وتشق P من الصيغة

$$\frac{dn}{dt} = PA(C_1 - C_2)$$

ومن ناحية عملية، فان لـ P ابعاد المسافة مقسومة على الوقت (على سبيل المثال: سنتيمتر في الثانية) ولذلك فانه من الملائم التفكير فيها كمقياس لسرعة حركة المواد عبر الغشاء.

١٧ - ٢ نفاذية الغشاء الخلوي

(Permeability of the cell membrane)

ان ذائبية المواد في الليبيدات عامل هام جدا يحدد دخول هذه المواد عبر الغشاء الخلوي بسهولة (الجزء ٢-٦). ولقد تم ايضاح هذا بالتجارب المفصلة التي قام بها ر. كولاندر (R. collander) (١٩٣٣) لدراسة دخول العديد من المركبات العضوية الى الخلية في النبات المسمى كارا سيراتوفيللا (chara ceratophylla). وقد تم ربط نفاذية المواد بمعاملات تجزئة زيت الزيتون الى الماء (oil/water partition coefficients) (اي نسبة الذوبان في زيت الزيتون الى الذوبان في الماء). ولقد تم الحصول على علاقة خطية بين النفاذية يعبر عنها بـ $PM^{\frac{1}{2}}$ (الجذر التربيعي للنفاذية) وبين معامل التجزئة (شكل ١٧-١، أ). وبصورة عامة، يمكن تفسير هذا بحقيقة مفادها ان على المواد دخول الخلية بمرورها في الغشاء البلازمي ومن هناك الى السيتوسول. وهكذا، فان اية مادة تنحل بسهولة في ليبيدات الغشاء تكون قادرة على النفاذ بسهولة اكثر من مادة تنجذب بصورة تفضيلية الى محيط الماء المستقطب.

ولقد قام و. د. شتاين (W. D. Stein) بقياس هذه العلاقة بشكل اكمل اذ اخذ في الحسبان الطبيعة الفيزيائية لذائبية المواد. ان وجود جزيء عضوي ذي مجموعات مستقطبة مختلفة مثل مجموعات الامينو (-amino) او الهيدروكسي (-hydroxy) او الكربونيل (carbonyl) والتي تكون روابط هيدروجينية مع الماء، يزيد من ذائبية هذه المواد في المحاليل المائية ويقلل انجذابها نحو الليبيدات غير المستقطبة. ولقد اوضح شتاين علاقة سالبة بين نفاذية المواد عبر انواع عديدة من الاغشية الخلوية (خلايا الطحالب، بيوض قنفذ البحر، خلايا الدم الحمراء) وبين عدد الروابط الهيدروجينية التي تنتجها المادة في الماء (شكل ١٧-١، ب). وبصورة عامة، فقد لاحظ ان وجود كل رابطة هيدروجينية يقلل نفاذية المادة عبر الاغشية الخلوية بنسبة ستة الى عشرة امثال.

وحتى نعطي مثالا محدداً، فان لكل من الجلوكوز اليساري ($C_6H_{12}O_6$) وحمض الاوكتانويك (L-glucose) وحمض الاوكتانويك ($[H_3C(CH_2)_6COOH]$ (octanoic acid) أوزاناً جزيئية متقاربة الى حد ما. ان نفاذية الجلوكوز الى خلايا الدم الحمراء منخفضة جداً (ثابت النفاذية اقل من 10^{-10} سم / ثانية) لانه يكون حوالي عشر روابط هيدروجينية مع الماء بسبب مجموعات الهيدروكسيل الخمس فيه. اما حمض الاوكتانويك فيكون ثلاث روابط هيدروجينية فقط وله ثابت نفاذية عال نسبياً ($10^{-4} \times 10^{-7}$ سم / ثانية). وسوف نبين فيما بعد بان الجلوكوز اليميني (D-glucose) ينتج العدد نفسه من الروابط الهيدروجينية مع الماء كالجلوكوز اليساري، الا انه يدخل خلايا الدم الحمراء بسهولة. ويعود السبب في هذا الى آلية حامل معين متخصص بتركيبه المحدد. ولهذا الامر مضامين فسيولوجية هامة، لانه يعني ان العديد من المواد الايضية كالاحماض الامينية والسكريات والفيتامينات القابلة للذوبان في الماء قد لا تدخل الخلايا بسهولة ما لم تتوافر آلية معينة لنقلها.

وبالاضافة الى اختلاف ميول العديد من المواد للتفاعل مع الماء او لبيئات الغشاء الخلوي، فان الحجم الجزيئي (molecular size) يلعب دوراً كبيراً في تحديد دخول المواد الى الخلايا او استثنائها بشكل فعال. فعلى سبيل المثال، لحمض البنتانويك ($[H_3C(CH_2)_3COOH]$ (pentanoic acid) نفاذية تعادل $10^{-10} \times 10^{-7}$ سم / ثانية وهي حوالي اربع مرات اكثر من نفاذية حمض الاوكتانويك الاكبر. ولهذا السبب، فان الجزيئات الصغيرة جداً كالماء والاكسجين وثنائي اكسيد الكربون واليوريا والجلالاكول كثيراً ما يكون لها القدرة على دخول الخلايا بسهولة بالغة. ويعتقد ان لها القدرة على النفاذ بين معقدات البروتين والليبيد التركيبية التي يتألف منها الغشاء. وكثيراً ما يكون للجزيئات من هذا النوع نفاذية تصل الى مئة مرة اكثر من تلك التي للجزيئات الاكبر. ان نفاذية خلايا الدم الحمراء البقرية لليوريا والجلالاكول هو $10^{-7} \times 10^{-8}$ سم / ثانية و $10^{-9} \times 10^{-8}$ سم / ثانية على التوالي. ان نفاذية الغشاء

الخلوي العالية للاكسجين وثنائي اكسيد الكربون هي عامل رئيسي واضح في عملية التنفس الخلوي .

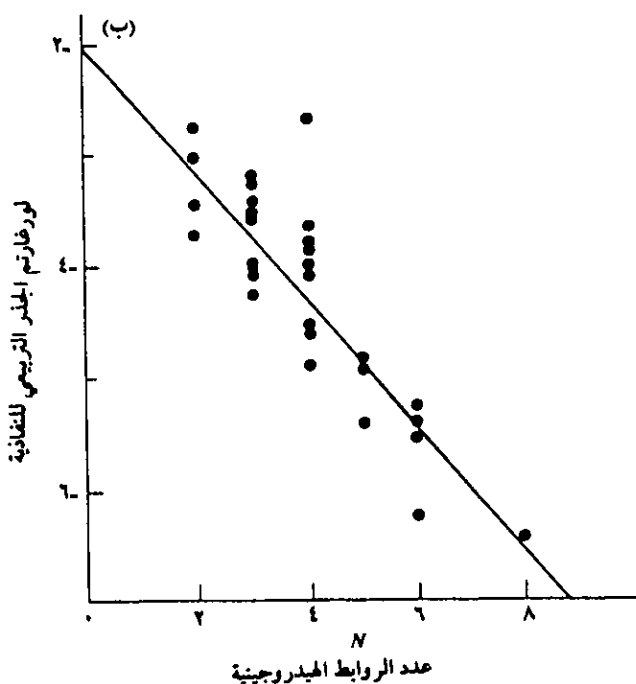
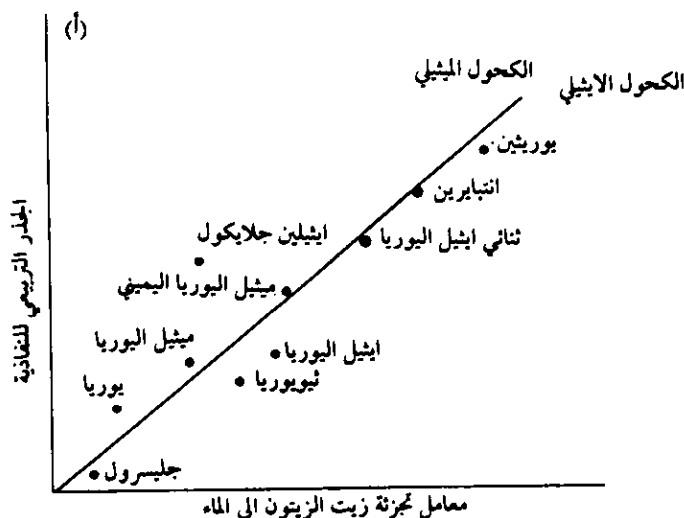
١٧- ٣ الاسموزية وامتصاص الماء بواسطة الخلايا

(Osmosis and the uptake of water by cells)

تكون الاغشية الخلوية عادة منفذة للماء بشكل حر، اذ يتم دخول الماء الى الخلايا او خروجه منها بواسطة العملية السالبة المسماة بالاسموزية . واذا ما وضعت الخلايا في الماء المقطر، فان الماء يدخل الخلايا بسرعة اكبر من خروجه منها مما ينتج عنه بداية انتفاخ الخلايا . وعلى سبيل المثال، اذا علقت بيضة قنفذ البحر في ماء البحر العادي، فانها تحتفظ بحجمها المحدد، اما اذا نقلت الى ماء بحر مخفف بالماء المقطر، فان حجم الخلايا يزداد . ان العلاقة بين تركيز ماء البحر وحجم الخلية موضح في الشكل (١٧-٢) . وعندما توضع الخلايا في ماء البحر بنسبة ٥٠٪، فإن حجمها يكاد يتضاعف، واذا وضعت البيوض في ماء مقطر فإن الكثير من الماء ينتشر اليها بحيث تفجر الخلايا او تتحلل .

ان حركة الماء بواسطة الاسموزية عملية انتشار نموذجية من منطقة ذات تركيز عال بالنسبة للماء (ماء مقطر او محلول مخفف بالنسبة للمادة المذابة) الى منطقة ذات تركيز منخفض بالنسبة للماء (محلول اكثر تركيزا بالنسبة للمادة المذابة) .

ولهذا السبب، فانه اذا ما وضعت خلية في وسط ناقص الاسموزية (hypotonic medium) - أي في وسط ذي ضغط اسموزي منخفض بالنسبة الى السيتوبلازم المتعلق به - فان الماء سوف يدخل الخلية . وعندما يكون للمحلول الخارجي نفس الضغط الاسموزي للعصير الخلوي فانه يقال عن الخلية بانها في وسط

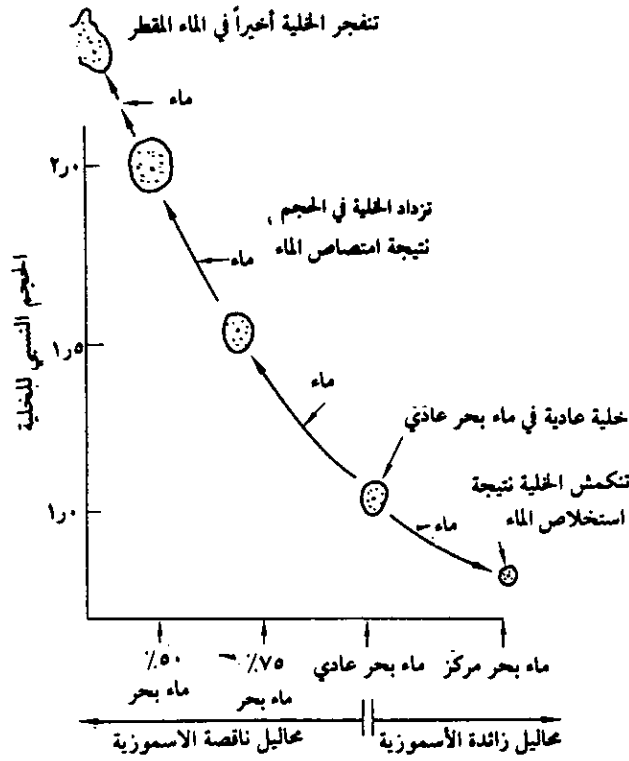


شكل ١٧ - ١

نفاذية (P ، سم / الساعة) خلايا الكارا (chara) للمواد غير الالكتروليتية (non-electrolytes).

(أ) العلاقة بين النفاذية معبرا عنها بـ $PM^{1/2}$ ومعامل تجزئة زيت الزيتون الى الماء

(ب) العلاقة بين لو $PM^{1/2}$ وعدد الروابط الهيدروجينية (N) المتكونة بين المواد والماء (المعلومات من ر. كولاندر ١٩٣٣ ، و. شتاين ١٩٦٧).



شكل ١٧ - ٢

السلوك الاسموزي لبيضة قنفذ البحر وحيدة الخلية.

متعادل الاسموزية (isotonic medium) ، ولا تحدث حركة صافية للماء الى الخلية او خارجها. وعندما توضع الخلية في وسط زائد الاسموزية (hypertonic solution) فان الكسر المولي (mole fraction) من الماء هو اقل في الوسط الخارجي منه في العصير الخلوي ، ولذا فان الماء سوف يغادر الخلية وبالتالي سوف تنكمش.

ومن ناحية عملية ، فان السيتوبلازم خليط معقد من الجزيئات والايونات اكثر من كونه خليطا ثنائيا . ويساهم كل جسيم من كل مادة مذابة في الضغط الاسموزي الاجمالي الفاعل داخل الخلية ، ذلك ان الضغط الاسموزي خاصية تجمع بين محتويات المحلول . (ان 310×6 جسيما من المادة المذابة في 22.4 ليتر من المحلول على درجة حرارة صفر مئوية تبدي على نحو مثالي ضغطا اسموزيا مقداره وحدة ضغط جوي واحدة (- one atmosphere -) . والمحاليل البيولوجية في العادة بعيدة عن المثالية ، لذا فانه كثيرا ما يكون من غير العملي قياس ضغطها الاسموزي او حسابه . وبدلا من ذلك ، فانه كثيرا ما يتم تقدير الضغط الاسموزي للمحاليل بطريقة غير مباشرة بواسطة قياس انخفاض درجة التجمد .

ان ثابت النفاذية للماء في الغشاء البلازمي مقاسا بتدفق الماء عبر الغشاء عندما توضع الخلية في وسط ناقص الاسموزية كثيرا ما يقارب ضعفي القيمة عندما تكون البيئة متعادلة الاسموزية . وعلى سبيل المثال ، فان ثابت النفاذية (P) لكريات الدم الحمراء في الانسان هو 7×10^{-3} سم / ثانية في محلول ناقص الاسموزية ، في حين ان ثابت النفاذية في البلازما العادية متعادلة الاسموزية هو 3×10^{-3} سم / ثانية . وينظر الى دخول الماء عن طريق الاسموزية وكأنه زيادة دراماتيكية على الاكثر في حجم الخلايا . ومع ذلك ، توضح هذه الارقام ان الغشاء ، حتى تحت الظروف متعادلة الاسموزية ، يكون منفذا للماء بسهولة (حوالي نصف ذلك الذي يتم بوجود «قوة دافعة» ذات ضغط اسموزي متعادل) . والفرق انه في البيئة متعادلة الاسموزية تكون كمية الماء المغادرة للخلية مساوية للكمية الداخلة مما يمكن من المحافظة على حجم ثابت .

ويمكن مقارنة السلوك الاسموزي للخلايا النباتية بذلك الذي للخلايا الحيوانية كبيض قنفذ البحر او خلايا الدم الحمراء ، فيما عدا ان الخلايا النباتية تمتلك

جدارا خلويا يتألف على نحو واسع من ليفات السيليلوز، وهذا الجدار السيليلوزي، المحيط بالغشاء البلازمي اختياري النفاذية، منفذ حر لكل من الماء والمواد المذابة. ولما كان هذا الجدار يمتلك قوة فيزيائية، فانه يعطي مقاومة فيزيائية تمنع الانتفاخ اللانهائي للسيتوبلازم تحت الظروف ناقصة الاسموزية. فعندما توضع خلية نباتية في الماء المقطر، يزداد السيتوبلازم في الحجم حتى يضغط على الجدار الخلوي. ان الجدار الخلوي مرن نوعا ما لذا فانه يبدأ بالانتفاخ نحو الخارج، وفي الوقت نفسه فانه يبدي ضغطا عكسيا يمنع بازياذ أي مزيد من الدخول للماء. وفي آخر الامر يكون ضغط الجدار مساويا للضغط الاسموزي ومعاكسا له، ويتوقف التدفق الصافي للماء، لان الماء يدخل الخلية ويغادرها بنفس النسبة. وعندما يتم هذا، يقال عن الخلية بانها منتفخة (turgid)، وفي هذه الحالة يكون لها قوة فيزيائية لا يستهان بها.

واذا ما وضعت خلية نباتية في محلول زائد الاسموزية، فان الماء ينتشر الى خارج الخلية وينقص السيتوبلازم في الحجم، واخيرا ينكمش بعيدا عن الجدار الخلوي. وللخلية المتعرضة للبلزمة (the plasmolysed cell) قوة ميكانيكية اقل بكثير من تلك للخلية المنتفخة ويقال عنها بانها مترهلة (flaccid).

١٧ - ٤ التنظيم الاسموزي في الحيوانات

(Osmoregulation in animals)

تميل انسجة اللافقاريات البحرية، لان يكون لها ضغط اسموزي مشابه لضغط ماء البحر، لذا فان فقدان الماء او اكتسابه بواسطة الاسموزية لا يمثل مشكلة لهذه الحيوانات. ومن ناحية اخرى فان الماء العذب والذي يحتوي على كمية قليلة

جدا من الاملاح ، له ايضا ضغط اسموزي قليل جدا ، ولذلك تميل حيوانات الماء العذب الى امتصاص الماء من محيطها ، ولهذه الحيوانات عادة ، آليات لتخفيض امتصاص الماء او لازالة الماء الزائد . فعلى سبيل المثال ، تميل بيوض حيوانات الماء العذب لان تكون غير منفذة للماء تقريبا ، وهي في هذا المجال تختلف عن بيوض قنفذ البحر . تواجه الاوليات في الماء العذب (الاميبا مثلا) مهمة ازالة الماء باستمرار ، وهي تقوم بهذا عن طريق تجميع الماء في فجوات - وهذه عملية تتطلب استهلاك الطاقة التي يحتمل ان يكون ATP مصدرا لها ، وذلك لان الفجوات في الاميبا كثيرا ما تكون محاطة بالميتوكوندريونات . ويتم ازالة الماء بطرح محتويات الفجوات خارج جسم الحيوان .

لمعظم خلايا الجسم في الحيوان الفقاري ضغط اسموزي شبيه بذلك الذي للسوائل الخلوية الخارجية (extracellular fluids) ، غير ان هذا الضغط يختلف كثيرا عنه في البيئة . ان امتصاص الماء او فقدانه يُمنع الى حد كبير بوجود الجلد غير المنفذ والذي كثيرا ما يدعم بحراشف او مظاهر وقائية اخرى . ومع ذلك ، تمتص اسماك الماء العذب الماء الزائد باستمرار عن طريق خياشيمها ، اذ يجب ان تكون هذه الخياشيم ذات جدر رقيقة لتسمح للتبادل الغازي بالحدوث . تكون خلايا الجسم وسوائل زائدة الاسموزية بالمقارنة مع الماء العذب ، ويتم ازالة الماء العذب الممتص بواسطة الاسموزية عن طريق الكلى التي تخرج بولا مخففاً الى حد كبير .

ويختلف الوضع تماما في الاسماك العظمية ، لان هذه الحيوانات ناقصة الاسموزية بالنسبة للبيئة المحيطة بها ، وهناك ميل مستمر لفقدان الماء عن طريق الاسموزية . وتحافظ الاسماك العظمية البحرية على حياتها عن طريق شرب ماء البحر واخراج الاملاح الزائدة . وتستطيع ان تنتج فقط بولا متعادلا الاسموزية مع سوائل جسمها ، في حين يتم اخراج الاملاح الزائدة عن طريق خياشيمها . ويتحقق هذا

الامر بواسطة خلايا خاصة تضخ الاملاح الى الماء المحيط، ولما كان هذا يشتمل على حركة الايونات ضد التدرج في التركيز، فانه يتطلب كمية لا يستهان بها من الطاقة.

والاسماك البحرية صفيحية الخياشيم (مثال الاسماك الغضروفية وكلب البحر) لا تعاني من نفس مشكلة الاسماك العظمية، فسوائل اجسامها ناقصة الاسموزية بالمقارنة مع ماء البحر لولا انها تحتوي تركيزات عالية من اليوريا (١ الى ٢ مول/ لتر)، وهذا يرفع من الضغط الاسموزي الى درجة قريبة جدا من ضغط ماء البحر.

وتستطيع الفقاريات المتكيفة للبيئة البحرية (الطيور والثدييات) اخراج بول زائد الاسموزية، وهي عملية ضرورية للحفاظ على حياتها خلال فترات الجفاف اذ كثيرا ما يكون الماء نادر الوجود على اليابسة. ان الفقدان المفرط للماء في البول المخفف سيقيد بالضرورة من نشاطاتها.

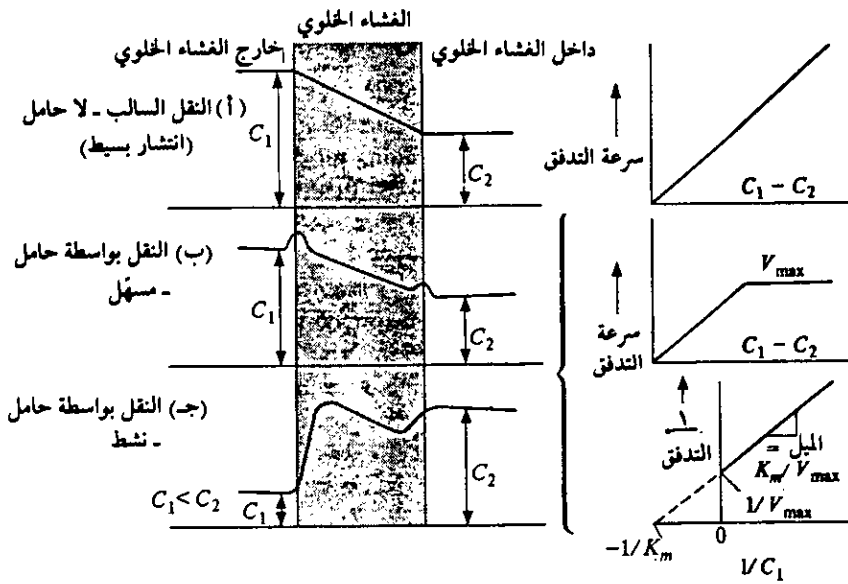
وكما اشرنا في الجزء (١٥-٦)، فان الشكل الذي تُخرج فيه الحيوانات النيتروجين كثيرا ما يكون وثيق الارتباط بحاجتها لتنظيم التركيز الاسموزي لسوائل جسمها.

١٧ - ٥ النقل بواسطة حامل (Carrier mediated transport)

بعد وصف الانتشار السالب للمواد داخل الخلية (الجزء ١٧-٢)، فانه من الواضح ان معظم المواد الايضية (الاحماض الامينية والسكريات ومعظم الفيتامينات . . . الخ) لا تستطيع دخول الخلية بسرعة يُعتدّ بها ما لم تتوافر آليات معينة تمكنها من عبور الغشاء البلازمي. وفي حالات عديدة تم ايضاح اشتراك حامل او بيرميز (permease) في العملية. ويُعتدّ ان البيرميازات بروتينات او ليبيدات بروتينية

تتوضع في الغشاء الخلوي نفسه (الجزء ٢-٦). وهي شبيهة بالانزيمات من حيث احتواؤها على مواقع ارتباط متخصصة لمادة ايضية واحدة (او في بعض الحالات لمجموعة من المواد التي تشترك في تركيب كيميائي عام). وترتبط المادة التي سيتم نقلها الى الحامل على الجانب الخارجي للخلية، ثم ونتيجة دوران ما او تغير في توجيه الحامل داخل الغشاء، يتم انتقال المادة الى الجانب الداخلي للغشاء البلازمي حيث تنطلق الى داخل الخلية. وهذا ما يعرف بالنقل بواسطة حامل. وتشبه حركية (kinetics) النقل تلك الموصوفة للانزيمات (الجزء ٦-٧)، حيث ينظر الى المادة المنقولة وكأنها المادة المتفاعلة. وهكذا ففي التراكيز القليلة للمادة تؤدي اية زيادة في التركيز الى سرعة اكبر في صافي النقل لان عددا اكبر من الجزيئات يرتبط بالحامل. غير ان هناك سرعة قصوى (V_{max}) مميزة للتدفق عندما تعمل جميع جزيئات الحامل بأقصى سرعتها لان مواقع ارتباطها تكون مشغولة تماما. واية زيادة في تركيز المادة المتفاعلة لا يمكن ان تؤدي الى تدفق اكبر. وكثيرا ما تستخدم رسوم لينويفر - بيرك البيانية لتحديد قيم السرعة القصوى (V_{max}) وثابت ميكائيليس (k_m) لانظمة النقل بواسطة حامل (شكل ١٧-٣). وهناك نوعان رئيسيان من النقل بواسطة حامل، يعرف الاول منها النقل المسهل بواسطة حامل (facilitated carrier mediated transport). وهو انتقال المادة من منطقة ذات تركيز عال الى منطقة ذات تركيز منخفض. وفي هذا المجال فانه يشبه النقل السالب (شكل ١٧-٣، أ وب). وبالرغم من امكانية وجود طاقة تنشيط (الجزء ٦-٦) عندما تتحد المادة المتفاعلة مع الحامل الا ان العملية الاجمالية منحدره طاقويا. ومن الامثلة الجيدة على هذا النوع من النقل دخول الجلوكوز اليميني الى كريات الدم الحمراء. يدخل الجلوكوز اليميني الخلية بسرعة تزيد الف مرة تقريبا عن الجلوكوز اليساري وذلك لوجود حامل للجلوكوز اليميني وليس للايزومر اليساري. وهكذا، فانه على الرغم من ان للجلوكوز اليساري خصائص انتشار وذائبية شبيهة جدا بتلك للجلوكوز اليميني، الا انه يستبعد الى حد كبير بسبب غياب الحامل.

وتحتاج الخلايا في معظم الحالات الى تجميع المواد الايضية وذلك بتناولها من السائل خارج الخلية تحت ظروف يكون التركيز داخل الخلية فيها اكبر منه خارجها. وفي هذه الحالة ، تستخدم الطاقة المشتقة من عملية منتجة للطاقة لتسيير العملية الصاعدة طاويا للنقل ضد التدرج في التركيز. ويختلف النقل النشط بواسطة



شكل ١٧ - ٣

الى جهة اليسار، يشار الى العلاقة بين تراكيز المادة الايضية داخل (C_2) وخارج (C_1) الغشاء الخلوي وبين نوع النقل. الى جهة اليمين (اعلى) توضح العلاقة بين اختلاف التركيز وسرعة التدفق للنقل السالب (يطبق قانون فيك - Fick's Law - للانتشار خلال الغشاء الخلوي). ويوضح الرسمان البيانيان السفليان العلاقات لكلا نوعي النقل بواسطة حامل، حيث يمثل الشكل السفلي الاخير رسم لينويفر - بيرك البياني.

حامل (active carrier mediated transport) عن الشكل المسهل بالحاجة الى مصدر للطاقة . وهذه تشتق عادةً بشكل مباشر او غير مباشر من التحليل المائي المقترن لـ ATP . ومثال هام على ذلك مضخة الصوديوم التي سنتناولها في الجزء التالي .

١٧ - ٦ الايونات الموجبة الخلوية الداخلية غير العضوية ومضخة الصوديوم (Intracellular inorganic cations and the sodium pump)

تختلف تراكيز مختلف الايونات غير العضوية الموجودة في الخلية في معظم الحالات عن تلك التراكيز الموجودة في السائل الخلوي الخارجي . وبشكل خاص يحتوي السيتوبلازم عادة على ايونات بوتاسيوم اكثر وايونات صوديوم اقل من السائل الذي ينغمر فيه . ويتضح هذا، على سبيل المثال، بواسطة بيوض قنفذ البحر وخلايا طحلب الفالونيا (valonia) اللذين يعيشان في ماء البحر .

يتم الحفاظ على تركيز الصوديوم في هذه الخلايا عند مستوى اقل منه لماء البحر، حيث تضخ ايونات الصوديوم خارج الخلية عبر الغشاء الخارجي . ويرتبط هذا النشاط جزئياً بحقيقة احتواء الخلايا على العديد من المركبات العضوية القابلة للذوبان تلك التي تسهم جميعها في الضغط الاسموزي الاجمالي، اذ ستمتص الخلايا كميات زائدة من الماء بواسطة الاسموزية اذا لم يكن محتوى الايونات غير العضوية في الخلايا اقل مما هو في ماء البحر . ومن ناحية عملية، يتم ازالة ايونات الصوديوم بشكل اختياري في العادة .

وبشكل مماثل، تحتوي معظم خلايا الثدييات على كمية اقل من الصوديوم، ولكن على كمية اكبر من البوتاسيوم بالمقارنة مع السائل الخلوي الخارجي (البلازما

على سبيل المثال). وهذا الامر موضح لكريات الدم الحمراء وخلايا العضلات في الجدول (١٧-٢). ويصف الفصل التاسع عشر كيفية اعتماد كل من انتقال السوائل عبر الاعصاب وحفز العضلات للانقباض على تنظيم المستويات الخلوية الداخلية والخارجية لهذه الايونات غير العضوية.

جدول ١٧ - ١

تركيز الايونات الرئيسية في ماء البحر وفي بيوض قنفذ البحر وفي طحلب الفالونيا (ملليمول / كغم)

ماء البحر	بيوض قنفذ البحر	طحلب الفالونيا
ايونات البوتاسيوم (K^+)	١٠	٢١٠
ايونات الصوديوم (Na^+)	٤٧٠	٩٠
ايونات الكالسيوم (Ca^{++})	١١	٢
ايونات المغنيسيوم (Mg^{++})	٥٣	-
ايونات الكلور (Cl^-)	٥٤٠	٥٠٧

توحي التجارب المستخدمة للنظائر المشعة ان ايونات الصوديوم تدخل الخلايا النشطة ببطء، غير انه تجري المحافظة على تركيز الصوديوم الخلوي الداخلي عند مستوى منخفض بواسطة آلية تضخها الى الخارج ثانية. وتنتشر ايونات البوتاسيوم باستمرار خارج الخلايا، غير ان الكمية المفقودة تعوّض بالاحلال المستمر من السوائل الخلوية الخارجية.

جدول ١٧ - ٢

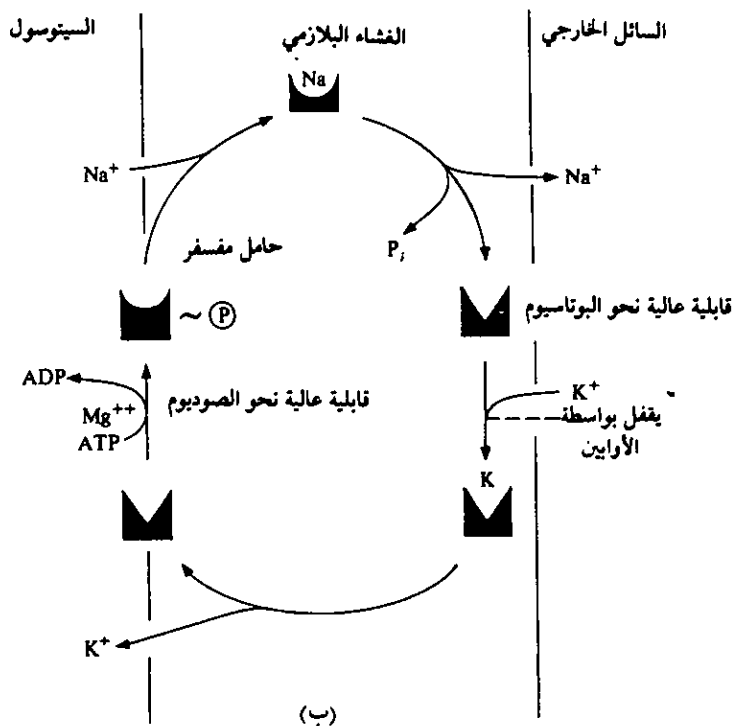
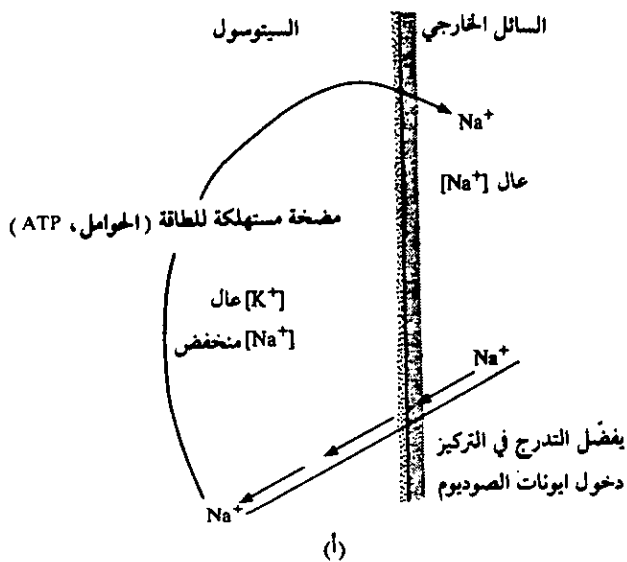
تركيز الايونات الرئيسية في البلازما، وكريات الدم الحمراء وخلايا العضلات في الثدييات (ملليمول/ كغم)

البلازما	كريات الدم الحمراء	خلايا العضلات
٤	١٥٠	١٠٠
١٤٠	٦	٢٥
٥	٣	٣
٢	٥	٢٢
١٠٠	٨٠	١٦
١٦	٤٣	٣

يتم اقضاء ايونات الصوديوم وتجميع ايونات البوتاسيوم في الخلايا بواسطة النقل النشط بواسطة حامل . ان الجانب الداخلي للغشاء البلازمي للعديد من الخلايا سالب الشحنة بالمقارنة مع الجانب الخارجي . وهذه نتيجة للتوزيع غير المتساوي لايونات البوتاسيوم على جانبي الاغشية الخلوية (الجزء ١٩-١). لذا، فان طرد ايونات الصوديوم يجب ان لا يتم في اتجاه معاكس للتدرج في التركيز فقط، بل في اتجاه معاكس للتدرج في الشحنة الكهربائية ايضا . ولا يكاد يعرف شيء يذكر عن كيفية ازالة ايونات الصوديوم من الخلايا بشكل عام، بالرغم من اجراء دراسات عديدة على كريات الدم الحمراء والخلايا العصبية وخلايا العضلات - والتي تعد جميعها وبطرق مختلفة خلايا متخصصة جدا . ومع ذلك، فقد لا يكاد يكون ثمة شك حول وجود آلية نقل تسمى بمضخة الصوديوم (شكل ١٧-٤) .

ومن المعروف ان مضخة الصوديوم ترتبط بالايض في الخلية، اذ ان اضافة المثبطات الايضية كالسيانيد او ثنائي نيتروفينول او الفلوريد يوقف انتقال ايونات الصوديوم الى الخارج. ان الانتشار السالب المستمر لايونات الصوديوم الى الداخل نتيجة فشل مضخة الصوديوم يؤدي الى زيادة التركيز الداخلي لهذه الايونات. وعلاوة على ذلك، فإنه عندما تبرد خلايا الدم الحمراء لاقلال سرعة الايض، لا يؤدي ذلك الى زيادة تركيز أيونات الصوديوم داخل الخلية فحسب، بل الى تسرب ايونات البوتاسيوم من داخل الخلية ايضا. واذا ما سخنت هذه الخلايا المبردة بحذر شديد في وسط يحتوي على الجلوكوز، فان التدرجات الايونية الاصلية تستعاد بسرعة.

وبالرغم من كثرة الابحاث حول آلية مضخة الصوديوم منذ ان تم التعرف عليها اولا بواسطة أ.د. هود جكن (A.L.Hodgkin) ور.د. كايزر (R.D. Keynes) في عام ١٩٥٥، فان آليتها التفصيلية ما زالت غامضة. ولقد بات معروفا الآن ان المصدر المباشر للطاقة في العديد من انواع الخلايا هو التحليل المائي لـ ATP لانتاج ADP. وهذا يتطلب وجود ايونات المغنيسيوم، كما انه يتم على الجانب الداخلي للغشاء البلازمي، ذلك لان اضافة ATP الى الجانب الداخلي للخلايا المثبطة بالسيانيد اكثر فعالية بكثير في اعادة توليد نشاط المضخة بالمقارنة مع اضافة ATP خارجيا. ومن المحتمل ان يتضمن التحليل المائي تحويل جزئ الحامل الى مركب وسطي مفسفر. ويعتقد بعض الثقة بان هذا يؤدي الى تغيير في شكل الحامل بحيث يتحول الموقع النشط، في الشكل غير المنشط، والذي يستطيع الارتباط بايونات البوتاسيوم الى تشكيل جديد نتيجة التنشيط مما يمكنه من الارتباط بدلا من ذلك بايونات الصوديوم. ويوضح الشكل (١٧-٤، ب) مخططا عاما لآلية واحدة مقترحة. ويشير الى ان الحامل يتناوب بين الشكل الذي يرتبط بالصوديوم (المنشط) والشكل الذي يرتبط بالبوتاسيوم.



شكل ١٧ - ٤

(أ) مضخة الصوديوم و (ب) الآلية المحتملة لها

وتشُطُّ القابلة للارتباط بأيونات البوتاسيوم تنافسيا بواسطة القمعية (digitalis) (تستخدم كمنبه للقلب) وجلالاكوسيدات قلبية مختلفة أخرى تستخدم طبيا في معالجة قصور القلب نتيجة الاحتقان بالسوائل. ومن ناحية مخبرية، يستخدم الاوابين (ouabain) لدراسة تأثير هذه المجموعة من المركبات على مضخة الصوديوم. ويشط الاوابين امتصاص ايونات البوتاسيوم بواسطة النظام كما يمنع حلقة الاحداث بكاملها بما فيها التحليل المائي لـ ATP. ويوضح الشكل (٢-٥) صيغته.

ويقترح النموذج المبين في الشكل (١٧-٤، ب) بان الحامل يتحرك فيزيائيا داخل الغشاء البلازمي تقريبا. ان دقة الغشاء سوف تعيق هذه الحركات الكبيرة ومن الأكثر احتمالا ان تكون الآلية ذات طبيعة تتعلق بحامل ثابت ترتبط به ايونات الصوديوم والبوتاسيوم، وتنطلق بالاتجاهات المتضادة. وهناك مظهر هام لنشاط المضخة لا يوضحه النموذج، وهو انه لكل جزيء ATP يتحلل مائيا، كثيرا ما تنتقل ثلاثة ايونات صوديوم في اتجاه واحد وأيونان من البوتاسيوم في الاتجاه الآخر.

١٧ - ٧ نفاذية الغشاء للايونات غير العضوية وظاهرة اتران دونان

(Membrane permeability to inorganic ions and the Donnan equilibrium)

قد يتوقع الواحد منا ان معظم الايونات غير العضوية البسيطة سوف تنتشر بسهولة عبر الاغشية الخلوية، غير انها في الحقيقة ليست كذلك في الغالب. والسبب الرئيسي لذلك، هو انه في المحاليل المائية، تحتوي هذه الايونات على عدة جزيئات ماء مرتبطة بثبات الى حد ما، ويختلف عدد هذه الجزيئات مع حجم الايونات وشحنتها. فعلى سبيل المثال، لقد تم بواسطة قياسات نشاط الديناميكا الحرارية تبيان ان ايونات كلوريد الامونيوم وكلوريد البوتاسيوم وكلوريد الصوديوم وكلوريد المغنيسيوم تحتوي على ١٦ و ١٩ و ٣٥ و ١٣٧ جزيئات ماء مرتبطة على التوالي. ان

هذا يزيد من الحجم المؤثر للايونات، ولما كان الماء الناتج من عملية اضافة الماء يشكل روابط هيدروجينية مع جزيئات ماء اخرى فانه يقلل من قابليتها نحو الليبيدات في الغشاء البلازمي .

ومن بين الايونات غير العضوية الشائعة، تستطيع ايونات البوتاسيوم والكلوريد والبروميد والنترات والبايكربونات ان تنفذ عبر الغشاء الخلوي بسهولة، اما الايونات المائية الاكبر كالصوديوم والكالسيوم والمغنيسيوم والكبريت والفوسفات فلها نفاذية اقل . وعلى سبيل المثال، ففي خلايا عضلات الضفدعة اذا اعتبرت نفاذية ايونات البوتاسيوم وكأنها ١ فان النفاذية النسبية للكلور والصوديوم والكالسيوم هي ٢٣ر٠ و ٢٧ر٠ و ٢٦ر٠٠٠ على التوالي .

لقد اوضحنا في الجزء السابق ان مضخة الصوديوم تحدد الى مدى كبير التراكيز الخلوية الداخلية لايونات الصوديوم والبوتاسيوم، ومن المحتمل وجود مضخات اخرى، لم يتم فهمها بعد، تقوم بتنظيم مستويات الكالسيوم والفوسفات والمغنيسيوم . وبالنسبة لبعض الايونات السالبة الاخرى، ولا سيما الكلوريد والبايكربونات فان التراكيز تتحدد بالشحنة الاجمالية للايون في السائل الخلوي الداخلي في عملية كثيرا ما تسمى باسم العالم ف. س. دونان (F. C. Donnan) .

ولنتناول نموذجا بسيطا لتفسير ظاهرة اتزان دونان . لقد قسم وعاء الى نصفين بواسطة غشاء ينفذ الماء وايونات الصوديوم والكلوريد بحرية، الا انه غير منفذ لايونات البروتين (Pr -) . وقد تم اعداده مبدئيا بالطريقة المشار اليها في الشكل (١٧-٥) . ويمكن ان نلاحظ ان الشحنات الموجبة والسالبة على كل من جانبي الغشاء متساوية - كما يجب ان تكون دائما في جميع المحاليل . غير انه يوجد ايونات صوديوم

وكلوريد اكثر على الجانب B . ولما كان باستطاعة هذه الايونات الانتشار اسفل التدرج في التركيز، فان هناك حركة صافية لكلا الايونين من الجانب B الى الجانب A ويستمر هذا حتى الوصول الى حالة اتزان تكون فيها سرعة الانتشار في كلا الاتجاهين متساوية $(B \rightarrow A = A \rightarrow B)$. ان البروتين المشحون وغير المتحرك هو الذي يحدد الوضع الدقيق عند الاتزان وفي هذا المثال البسيط سوف يوجد تسعة (٩) مكافئات من ايونات الصوديوم على الجانب A ، خمسة منها تعادل شحنات البروتين السالبة الخمسة ، واربعة تعادل ايونات الكلوريد . ويتم الاتزان عندما تصبح نواتج التراكيز (او بدقة اكثر نشاطات الديناميكا الحرارية) للايونات المنتشرة بحرية (الصوديوم والكلوريد في هذه الحالة) نفسها على جانبي الغشاء ، وهكذا ففي هذا المثال فان :

$$\begin{array}{ccc} \text{الجانب B} & & \text{الجانب A} \\ [Cl_B^-] \times [Na_B^+] & = & [Cl_A^-] \times [Na_A^+] \\ 6 \times 6 & = & 4 \times (4 + 5) \end{array}$$

$$18 = \frac{[Cl_B^-]}{[Cl_A^-]} = \frac{[Na_A^+]}{[Na_B^+]} \quad \text{وباعادة الترتيب نحصل على :}$$

وسوف نحصل على نفس النوع من العلاقة اذا اصفنا ايونات اخرى للنظام . فعلى سبيل المثال اذا اصفنا بايكريونات البوتاسيوم ، فان العلاقة الموجودة عند الاتزان

$$\frac{[Na_A^+]}{[Na_B^+]} = \frac{[K_A^+]}{[K_B^+]} = \frac{[Cl_B^-]}{[Cl_A^-]} = \frac{[HCO_{3B}^-]}{[HCO_{3A}^-]} = r \quad \text{هي :}$$

حيث r هي ثابت النظام والمعروف بنسبة دونان . وكما سنجد بالرجوع الى الكتب المقررة في الكيمياء الفيزيائية فان الوضع اكثر تعقيدا بالنسبة للايونات ثنائية الشحنة .

حالة البدء		حالة الاتزان	
5Pr ⁻	10 Cl ⁻	5Pr ⁻	6Cl ⁻
5Na ⁺	10 Na ⁺	5Na ⁺	6Na ⁺
A	B	A	B

غشاء منفذ لـ Na⁺ و Cl⁻
ولكن ليس للبروتين (Pr⁻)

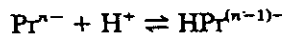
شكل ١٧ - ٥

توضيح بسيط لظاهرة اتزان دونان. عند البدء يوضع محلول كلوريد الصوديوم على احد جانبي الغشاء وبروتين الصوديوم على الجانب الاخر.

ومن الواضح ، وكما ذكرنا اعلاه ، فان وجود جزيئات البروتين المشحونة وغير القادرة على النفاذية تحدّد التوزيع المعين للايونات القادرة على النفاذية عند الاتزان. ونحصل على وضع مشابه في الخلية حيث لا تستطيع البروتينات الخلوية الداخلية الانتشار الى الخارج. وفي معظم الخلايا وجد ان تراكيز ايونات الكلور والبايكربونات بالنسبة لتلك الموجودة في السائل الخلوي الخارجي ترتبط ارتباطا وثيقا بنسبة دونان. ففي خلايا الدم الحمراء على سبيل المثال:

$$r_v = \frac{[HCO_3^-]_{\text{الخلية}}}{[HCO_3^-]_{\text{البلازما}}} = \frac{[Cl^-]_{\text{الخلية}}}{[Cl^-]_{\text{البلازما}}}$$

ان تركيز الايونات السالبة المنتشرة يكون اقل داخل الخلية وذلك بسبب وجود جزيئات البروتين سالبة الشحنة. ومن الواضح ، ان تغييرا بسيطا في هذه الشحنة قد يؤدي الى تغيير الاتزان الايوني. وفي الواقع ، يتم هذا عند اضافة ايونات الهيدروجين لانه تحتزل عندها الشحنة :



ولما كان تركيز الايون الموجب الخلوي الداخلي الرئيسي (البوتاسيوم) لا يتنظم بالانتشار، بل بمضخة الصوديوم، فإن الهبوط في الشحنة يؤدي الى انتشار ايونات الكلوريد الى داخل الخلية بحيث تستمر الشحنة السالبة الاجمالية في معادلة الايونات الخلوية الداخلية ذات الشحنة الموجبة. وهذه العملية مضامين فسيولوجية هامة (الجزء ١٨-٤).

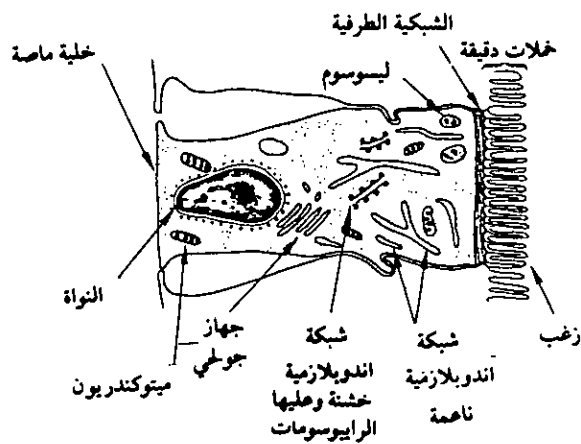
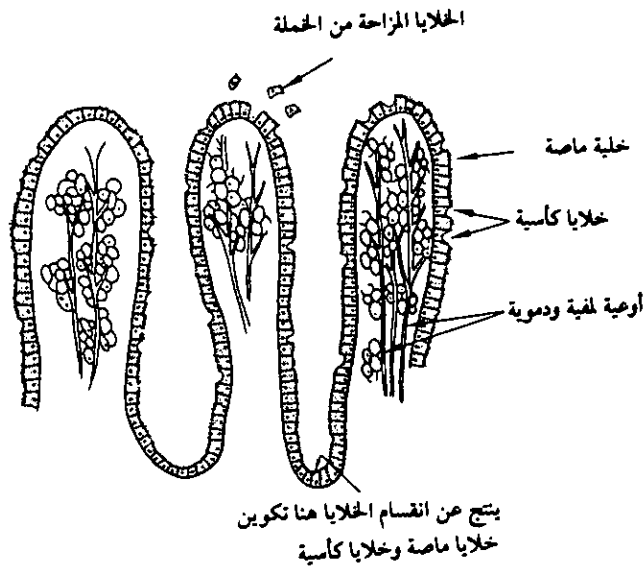
واخيرا، فانه من المفيد ان نلاحظ، في النموذج في الشكل (١٧-٥) وجود ايونات اكثر على الجانب A بالمقارنة مع الجانب B عند عملية الاتزان. وكنتيجة لذلك، فان الضغط الاسموزي هو ايضا اعلى على الجانب A. ويسمى هذا الفرق في الضغط على جانبي الغشاء الضغط الاسموزي الغروي (colloid osmotic pressure). ويتبع عن كل من البروتين المشحون غير القادر على النفاذ والفروق المتتالية في التوزيع الايوني. وفي العادة، وللوصول الى الاتزان، تنتشر جزيئات الماء من الجانب B الى الجانب A في نفس الوقت الذي تنتشر فيه ايونات الصوديوم والكلوريد.

١٧ - ٨ الخلايا الماصة في الامعاء الدقيقة

(Absorptive cells of the small intestine)

لجميع الخلايا الحية في الفقاريات القدرة على امتصاص اغذية عضوية متقاة كالجلكوز والاحماض الامينية. وفي معظم الحالات تمتص هذه الاغذية من السائل الخلوي الخارجي غير ان الخلايا المبطنه للامعاء متخصصة الى درجة عالية بامتصاص المواد الغذائية من تجويف القناة الهضمية. ولقد درست عمليات الامتصاص بواسطة هذه الخلايا الماصة دراسة واسعة، وسوف نتناولها بالبحث هنا لانها تعطينا توضيحا جيدا لعدد من الصفات العامة للامتصاص الخلوي. وعلاوة على ذلك، تظهر هذه

الخلايا الماصة درجة التناسق التي تربط بين التركيب الخلوي والوظيفة (شكل ١٧-٦).



شكل ١٧ - ٦

تركيب خللات الامعاء والخلايا الماصة

يتعرّج جدار الامعاء ليكون الخملات التي تبرز الى تجويف الامعاء . وتنفصل الخملات عن بعضها بواسطة تجاويف (crypts) تتعرض الخلايا الطلائية في قاعدتها الى عملية انقسام غير مباشر مستمرة . وتنشأ جميع الخلايا الطلائية في الخملة بهذه الطريقة، اذ تتحرك الخلايا حديثة التكوين تدريجيا الى اعلى وفوق سطح الخملة . وهذه عملية مستمرة، لانه يتم استبدال الخلايا في قمة الخملة باستمرار، ومن المحتمل ان تساعد حركة المواد المهضومة اسفل الامعاء على ازاحة الخلايا الاكثر قدما . ومن ثم تتحطم الخلايا المزاحة في الامعاء، حيث تنطلق الانزيمات التي تحتويها هذه الخلايا الى التجويف، وهكذا تسهم هذه الخلايا بمصدر ثمين للانزيمات وان كان ثانويا (ان المصدر الرئيسي للانزيمات الهاضمة هو البنكرياس) . ان انقسام الخلية الذي يحدث في قاعدة التجويف (crypt) يؤدي بشكل رئيسي الى تكوين الخلايا الماصة، بالرغم من وجود نوع ثان من الخلايا يعرف بالخلايا الكأسية (the goblet cell) . وقد اكتسبت هذه الخلايا اسمها بسبب المظهر الذي بدت به لاولئ المستخدمين للمجاهر، اذ انها تحتوي على فجوات مليئة بالمخاط . ويفرز هذا المخاط بالتالي الى تجويف الامعاء وقد يعمل على حماية الخلايا الطلائية العادية من تأثير الانزيمات الهاضمة .

والخلايا الماصة في الامعاء عمودية الشكل، تقع نواة كل منها قرب قاعدة الخلية . ان السطح الخارجي الحر للخلية - ذلك الذي يحيط بتجويف الامعاء - تزداد مساحته بحوالي عشرين ضعفا بسبب الانشاءات الغشائية التي تكون العديد من البروزات الاسطوانية الشبيهة بالاصابع والمسماة بالخملات الدقيقة (microvilli) (شكل ١٧-٦) . و يبلغ طول كل خملة دقيقة حوالي ١ ميكروميتر ($1 \mu m$) وعرضها حوالي ٠.١ ميكروميتر ($0.1 \mu m$) . ولقد تم وصف الخملات الدقيقة من قبل المستخدمين للمجاهر الضوئية بالحد الريشي (brush border)، غير ان المجهر

الالكتروني اوضح بان الخملات الدقيقة محاطة بغشاء ليبيد بروتيني . وهذا الغشاء في الواقع نموذج للاغشية البلازمية لجميع انواع الخلايا، غير انه في الحالة الحاضرة تكون طبقات البروتين اسمك نوعا ما بالمقارنة عما هي في أجزاء أخرى من الغشاء البلازمي للخلية الماصة . ومن التفسيرات المحتملة لذلك ان العديد من الانزيمات والبروتينات العاملة كحوامل ، والتي تكون بمجموعها مسؤولة عن انتقال المواد عبر الغشاء الخلوي ، تتركز في منطقة الخملات الدقيقة . إن مثل هذا التجمع امر متوقع لان للخلايا الماصة القدرة على امتصاص النواتج الرئيسية للهضم وهي الاحماض الامينية وثنائي الببتيدات وثنائي الببتيدات واحادية السكر وثنائية السكر والاحماض الدهنية الحرة واحادية الجليسريدات ، وكما سنلاحظ في الجزء (١٧-١٠) فان امتصاص العديد من هذه المواد يتضمن عمليات اكثر تعقيدا من الانتشار الفيزيائي البسيط .

وللخملات الدقيقة مظهر غير محدد او زغبي بسبب وجود تجاويف دقيقة (microcrypts) بينها تتألف من عديد السكر المخاطية (mucopolysaccharides) ، وقد تساعد هذه المادة على اقلال مهاجمة البكتيريا لهذه الخلايا ، وعلاوة على ذلك ، فقد تساعد بطريقة ما على الارتباط المبدي للمواد التي سيتم امتصاصها . وتحتوي كل خملة دقيقة على عدد من الخيوط المركزية الدقيقة التي تسير على طول الخملة لتساعد على تقويتها . وتقع عند قاعدة الخملة الدقيقة منطقة تحتوي على المزيد من العناصر الليفية وتسمى بالشبكة الطرفية (terminal web) وتفصل هذه الشبكة قمة الخلية التي تحمل الخملات الدقيقة عن باقي الخلية . ولقد علم بان احد وظائف هذه الشبكة المساعدة في تنظيم مرور المواد بعد امتصاصها باتجاه قاعدة الخلية . ومن الممكن فصل الخملات الدقيقة مع الشبكة وقليل من السيتوبلازم المحيط عن باقي الخلية وهكذا يمكن دراسة جهاز الامتصاص وانظمة الانزيمات المتعلقة به . يحتوي هذا الجهاز على

معظم انزيمات الامعاء المحللة لثنائيات السكر (disaccharidases) (مثل انزيمات اللاكتيز والمالتين) بالإضافة الى انزيم الفوسفاتيز القاعدي (alkaline phosphatase) وانزيمات مختلفة تحلل البروتين مائيا. ومن المحتمل اشتراك هذه الانزيمات في عملية امتصاص المواد من تجويف الامعاء (الجزء ١٧-٩). ويوجد انزيم آخر يعمل خارج جسم الكائن الحي (in vitro) على تحليل ATP مائيا الى ADP ، ولهذا السبب فانه يسمى بالانزيم المحلل لـ ATP (ATP-ase). وقد يشارك هذا الانزيم داخل جسم الكائن الحي (in vivo) في امتصاص واحد او اكثر من نواتج الهضم، ذلك لان الامتصاص كثيرا ما يكون عملية مستهلكة للطاقة شكليا وتقرن بتحطم ATP المنتج للطاقة. وتحتوي الخلايا على العديد من الميتوكوندريونات القادرة على التزويد بـ ATP الذي يُمكن بطريقة ما عملية النقل والحوامل البروتينية من العمل.

ويرتبط باغشية الشبكة الاندوبلازمية للخلايا الماصة عدد اقل من الريبوسومات بالمقارنة مع الخلايا المفرزة للانزيمات في المعدة والبنكرياس. وهذا الأمر متوقع الحدوث لأن الخلايا الماصة، بخلاف الخلايا التي تطرقنا اليها الآن، لا يتوجب عليها بناء كميات كبيرة من البروتين لاغراض اخرى غير عملية الايض فيها. ومن ناحية اخرى، فان للخلايا الماصة في الامعاء كميات لا يستهان بها من الشبكة الاندوبلازمية الناعمة، وقد يعكس هذا حقيقة ان امتصاص الدهون يتبعه بناء ثلاثي الجليسريدات والليبيدات المفسفرة. ان بعض خطوات عمليات البناء هذه تحدث بجوار أغشية الشبكة الاندوبلازمية.

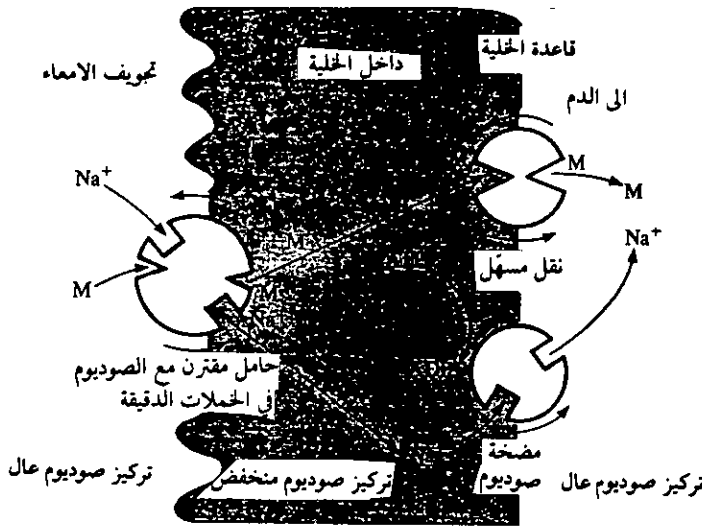
١٧ - ٩ امتصاص السكاكر والاحماض الامينية بواسطة الخلايا الظلائية في الامعاء

(Absorption of sugars and amino acids by cells of the intestinal epithelium)

في الانسان والثدييات ذات المعدة الواحدة، يتحلل نشاء وجلايكوجين الغذاء مائيا في تجويف القناة الهضمية الى خليط من الجلوكوز والمالتوز والايزومالتوز بواسطة عمل انزيم الاميليز الذي يفرز في اللعاب وعصير البنكرياس. وتمتص الخلايا الماصة في الامعاء هذه السكاكر بالاضافة الى الكربوهيدرات الرئيسية في الغذاء كاللاكتوز والسكروروز وكميات قليلة من احادييات التسكر المختلفة. وعلاوة على ذلك، تمتص هذه الخلايا الاحماض الامينية وكميات قليلة من ثنائي وثلاثي الببتيدات الناتجة عن عمل الانزيمات المحللة للبروتين في المعدة والبنكرياس، على الاغذية البروتينية (شكل ٣-٥).

ان آلية امتصاص معظم احادييات التسكر والاحماض الامينية الحرة هي واحدة من آليات النقل النشط المسهل بحامل. وقبل ان نتناول امثلة منفصلة، فانه يمكن تفسير الآلية العامة بشكل افضل بالرجوع الى الشكل (١٧-٧). وبدون وجود حامل فانه يصعب على هذه المواد الايضية دخول الخلايا على الاطلاق. ناهيك عن امكانية نقلها، كما يكون ذلك في حالات كثيرة، اعلى التدرج في التركيز. تستخدم الخلايا الماصة ما ينظر اليه الآن بانه عملية واسعة الانتشار حيث ان الفرق بين تركيز الصوديوم داخل (المنخفض) وخارج الخلايا يسير العملية. يوجد داخل الخملات الدقيقة حامل متخصص بالمادة الايضية M وبايونات الصوديوم. يرتبط كلا من المادة الايضية وايونات الصوديوم بمواقع ارتباط معينة في الجزء الخارجي للخلية، الامر الذي يمكن الصوديوم من الحركة الى الخلية (ينتقل اسفل التدرج في التركيز)،

وكنتيجة لهذا، تحمل المادة الايضية ايضا الى السيٹوسول، وهكذا فان العملية المنحدرة لحركة الصوديوم تقترن مع العملية الصاعدة لانتقال المادة الايضية. ولا تستمر هذه العملية ما لم تتوافر مضخة صوديوم عند قاعدة الخلايا الماصة وجانبيها لتحافظ على تدرج الصوديوم عن طريق ضخ ايونات الصوديوم ثانية الى السائل الخلوي الخارجي. ويتم تثبيط العملية الاجمالية بواسطة الاوابين وبواسطة مثبّطات بناء ATP (على سبيل المثال ثنائي نيتروفينول والفلوريد). وعلاوة على ذلك، فان تخفيض تركيز الصوديوم صناعيا على السطح الماص للخلايا يبطئ عملية النقل. وبناء على ذلك، فان التحليل المائي لـ ATP بواسطة مضخة الصوديوم يزودنا بشكل غير مباشر بالطاقة لمثل هذا النوع من آلية النقل.



شكل ١٧ - ٧

مخطط عام لامتصاص احاديّات التسكر والاحماض الامينية بواسطة خلايا الامعاء

وتنطبق هذه الآلية العامة (شكل ١٧-٧) على امتصاص العديد من احادييات التسكر التي تشارك في حامل عام في الحملات الدقيقة. وتقريبا، فانه يحمل بهذه الطريقة كل سكر خماسي او سداسي له الشكل اليميني (D-configuration) وتركيب حلقة بيرانونز ومجموعة هيدروكسيل حرة على الكربون رقم ٢ تتجه كما في الجلوكوز اليميني. ومن بين احادييات التسكر الطبيعية الشائعة في الغذاء، فان الجلوكوز والجلالكتوز والزايروز تشارك في آلية النقل هذه. وعند وجود خليط من هذه السكاكر فانه يبدو انها تتنافس على نفس العدد المحدود من مواقع الحمل، وهكذا فانها تظهر تشابها مع تنافس المواد المتفاعلة نحو الانزيمات (الجزء ٦-٧). ان اضافة الجلوكوز الى النظام الذي ينقل الجلاكتوز يقلل من نسبة نقل الجلاكتوز لان النظام سينقل كلا من السكرين. وهناك دليل آخر على ان الحامل عام لسكاكر عديدة مشتق من استخدام المثبطات المتخصصة كالفلوريزين (phlorizin) الذي يقفل بشكل فعال الحامل في غشاء الخلية الدقيقة ويوقف نقل اي من السكاكر.

وتنتقل الاحماض الامينية - الفا - اليسارية الى الخلايا الماصة بانظمة نقل مماثلة. وفي معظم الحالات ينتقل الشكل اليساري الطبيعي فقط. ويجب ان تكون كل من مجموعة الكربوكسيل - الفا ومجموعة الامين - الفا حرة، اذ أن استرة مجموعة الحامض تمنع عملية النقل.

ويبدو ان هناك اربعة حوامل مميزة تشارك في امتصاص الاحماض الامينية. ان اول هذه الحوامل واقلها تخصصا قادر على نقل جميع الاحماض الامينية المتعادلة، في حين يكون الحامل الثاني مسؤولا عن تسهيل امتصاص الاحماض الامينية القاعدية الثلاثة وهي الاليسين والارجينين والاورنيثين. وينقل الحامل الثالث الحامضين اليمينين، في حين ينقل الحامل الاخير الاحماض الامينية التي تحتوي على سلاسل

جانبية اليفاتية متفرعة. ويوحى هذا التخصص بان حوامل الاحماض الامينية، كتلك التي تنقل الكربوهيدرات، لها مراكز نشطة تشكّل إلى حد ما روابط متخصصة مع موادها المتفاعلة. وبشكل واضح، فانها تشبه الانزيمات التي تبدي تخصصا كبيرا وقليلًا نحو موادها المتفاعلة.

تدخل ثنائيات السكر وثلاثي الببتيدات الى الخلايا الماصة بواسطة عملية الهضم الغشائي (membrane digestion). يحتوي غشاء الخلية الدقيقة على عدد من الانزيمات المحللة لثنائيات السكر (disaccharidases) وللببتيدات (peptidases). تتحد هذه الانزيمات (التي يمكن تسميتها ايضا بالحوامل) مع مادتها المتفاعلة على سطح الامتصاص وتحللها مائيا الى مكوناتها من احاديات السكر او الاحماض الامينية التي تنتقل فيما بعد الى سيتوسول الخلية. وبالنسبة الى الانزيمات المحللة لثنائيات السكر، فان الانزيمات الرئيسية هي المالتيز والايزومالتيز والسكريز واللاكتيز وهي التي تقوم بنقل نوعي المالتوز والسكروز واللاكتوز على التوالي. وعلى سبيل المثال يتحد اللاكتوز مع حامله الذي يحفز بالتالي التحليل المائي لرابطة الجلايكوسيد ويمرّر الجلوكوز الحر والجالاكتوز الحر الى الخلية.

والانزيمات المحللة للببتيدات في الخلية الدقيقة اقل تخصصا بالنسبة لموادها المتفاعلة، وذلك لوجود حوالي ٤٠٠ ثنائي و ٨٠٠ ثلاثي ببتيدي. ان التحليل المائي لهذه الببتيدات بواسطة الحامل يؤدي الى دخول الاحماض الامينية الحرة الى الخلية.

وعندما تصبح داخل الخلية الماصة، فان على الاحماض الامينية واحاديات السكر الممتصة بواسطة العمليات المختلفة التي اسلفناها ان تنتقل خارج الخلية من جهة قاعدتها. وتحتاج هذه العملية ايضا الى الحوامل، غير ان الآلية في هذه الحالة هي من نوع النقل المسهل بواسطة حامل (شكل ١٧-٧).

وبعد امتصاصها، تنتقل الاحماض الامينية بواسطة مجرى الدم الى الكبد، ان عملية امتصاص كل من الاحماض الدهنية والسكريات ذات كفاية بالغة وتحدث على طول الامعاء الدقيقة. وتبقى مقادير قليلة جدا من كل نوع من هذه المركبات بدون امتصاص في الوقت الذي تغادر فيه بقايا الاطعمة الامعاء الدقيقة.

١٧ - ١٠ هضم الجليسيريدات وامتصاصها

(The digestion and absorption of glycerides)

تكاد الجليسيريدات المتعادلة تكون غير قابلة للذوبان في الماء، ولهذا السبب يتخذ هضمها وامتصاصها مسلكا مختلفا الى حد ما عنه في البروتينات او الكربوهيدرات. وتتم عملية الهضم بشكل رئيسي في الاثني عشر، فانزيم الليباز الذي يحفز التحليل المائي يفرز بواسطة خلايا البنكرياس. ولما كان الانزيم قابلا للذوبان في الماء فان التحليل المائي الفعال لا يكون ممكنا الا اذا كان سطح التماس بين الجانين المائي والليبيدي كبيرا جدا. وهكذا فان على الدهون والزيوت ان تنتشر اولا على شكل قطرات صغيرة للغاية وان توجد آليات تنظيم عديدة تضمن حدوث استحلاب (emulsification). وتساعد عصارة الصفراء على عملية الاستحلاب وذلك لاحتوائها على عوامل استحلاب فعالة عديدة مثل الليسيثين (lecithin) والجليكوكوليت (glycocholate) والتوروكوليت (taurocholate) والكولسترول (cholesterol) (الفصل الثاني). وتعمل هذه المواد بمجموعها على انتشار الدهون الى قطرات يبلغ قطرها حوالي ٥٠٠ نانومتر. وتكون الجسيمات من هذا الحجم قادرة على بعثرة الضوء ولذلك يبدو المستحلب ذا مظهر شبيه بالحليب. وتكون القطرات مستقرة بسبب الشحنات على الايونات السالبة لاحماض عصارة الصفراء ويسبب المجموعات المستقطبة لليسيثين. وتتجه الاجزاء الكارهة للماء في عوامل الاستحلاب

نحو الجزء الداخلي للقطيرات. وكما هي الحال في الغشاء الخلوي، فقد يسهل الكولسترول تقاربا اوثق لجزئيات الجليسريدات المفسفرة والجليسريدات.

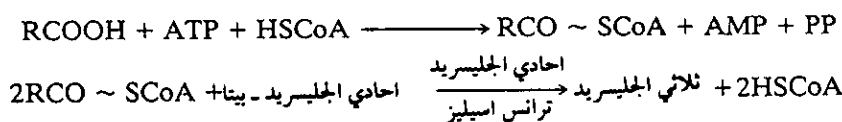
ويلعب انزيم الليباز في البنكرياس دورا رئيسيا في تكرير ثلاثي الجليسريد الى نقطة يصبح الامتصاص معها ممكنا من قبل خلايا الامعاء. كما يزيل بشكل انتقائي الاحماض الدهنية من موقعي الفا لكل جزيء جليسريد منتجا بذلك خليطا يحتوي على القليل من ثلاثي الجليسريد المتبقي، غير انه يتألف بشكل رئيسي من الاحماض الدهنية وأحادي الجليسريدات - بيتا

ان الشكل الحليبي لمحتويات الاثني عشر والواضح عند تحويل الدهون الى مستحلب اولا يتضح تدريجيا عندما يحلل انزيم الليباز ثلاثي الجليسريد مائيا، لان الاحماض الدهنية واحادي الجليسريدات - بيتا تنفصل عن القطيرات لتشكل قطيرات جديدة وتجمعات اصغر بكثير تعرف بالحبيبات شبه الغروية (micelles) (شكل ٨-١٧). وتستطيع قطيرة واحدة من القطيرات الاصلية للمستحلب ان تعطي حوالي ١١٠ من الحبيبات شبه الغروية التي يبلغ قطر كل منها حوالي ٥ نانومتر. ومثل هذه الحبيبات صغیر جدا بحيث لا يسمح ببعثرة الضوء، كما ان المحلول الغروي الذي يحتويها يصبح شبه واضح بالتالي. وكثيرا ما تستمر هذه الحبيبات شبه الغروية بالمحافظة على استقرارها بسبب وجود احماض عصارة الصفراء والليسيثين. ان مجموع مساحة سطح هذه الحبيبات كبير جدا بالمقارنة مع قطيرات المستحلب التي تكونت منها، وبالتالي فان الكثير من هذه الحبيبات يستطيع في الوقت نفسه ان يتلامس مع الخملات الدقيقة للخلايا الماصة.

ويتم امتصاص الاحماض الدهنية الحرة وأحادي الجليسريدات بسهولة، غير ان بعض ثنائي وثلاثي الجليسريدات تدخل ايضا. وفي جميع الحالات، يبدو ان

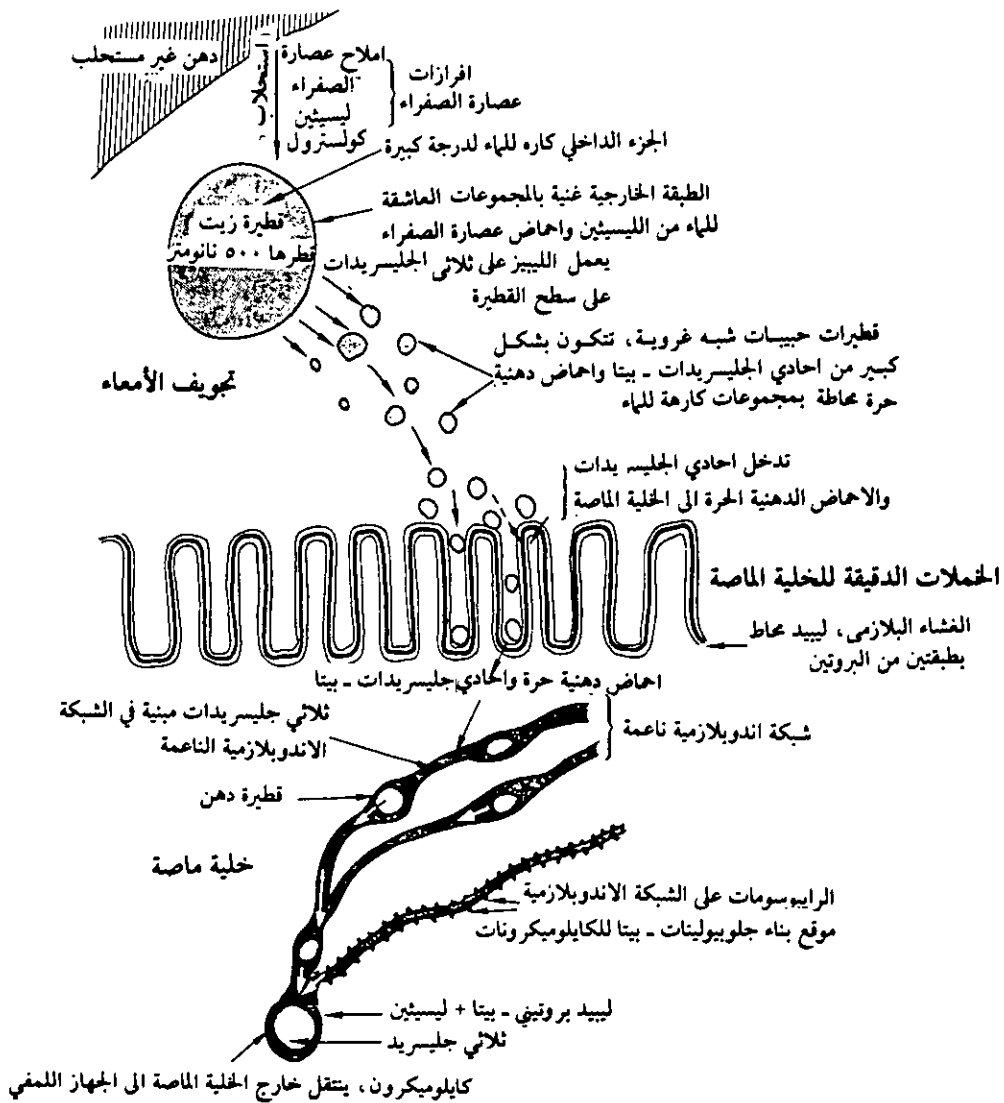
عملية الدخول سالبة في طبيعتها، ذلك لان سرعة الدخول تكاد لا تعتمد على درجة الحرارة. وعلى النقيض من ذلك، يزداد النقل النشط، كما هي الحال في انواع التفاعلات الكيميائية الاخرى، بارتفاع درجة الحرارة ضمن الحدود التي تفرضها البيئة البيولوجية. وللأحماض الدهنية قابلية عالية للذوبان في الليبيدات وهي لذلك تنتقل بسهولة عبر الغشاء البلازمي للخلية (الجزء ١٧-٢).

وما ان تصبح الأحماض الدهنية وأحادي الجليسيريدات داخل الخلايا الماصة، فانها تنتشر عبر الشبكة الطرفية نحو الشبكة الاندوبلازمية الناعمة المتوافرة اسفلها. وهذه المنطقة من الخلية غنية بانظمة الانزيمات المسؤولة عن بناء ثلاثي الجليسيريدات والليبيدات المفسفرة، وتوحي صور المجهر الالكتروني للخلايا الماصة النشطة بوجود قطرات زيتية في الشبكة الاندوبلازمية. يقوم بعد ذلك انزيم يوجد في الشبكة الاندوبلازمية بتحويل الأحماض الدهنية الحرة الى مشتقات اسيل الدهن مرافق انزيم أ الذي يتفاعل وبوجود انزيم ثانٍ يسمّى انزيم احادي الجليسيريد ترانس اسيليز (monoglyceride transacylase) مع احادي الجليسيريدات لتكوّن ثلاثي الجليسيريدات.



ان تفاعلات اخرى تؤدي الى بناء الليبيدات المفسفرة وثلاثي الجليسيريدات (الاجزاء ١٠-٥ و ١٠-٦) تتم ايضا في خلايا الامعاء.

تشارك الرايبوسومات المرتبطة مع الشبكة الاندوبلازمية الخشنة ايضا بطريقة غير مباشرة في تكوين قطرات الزيت التي تبدو داخل الخلية، لانها تقوم ببناء



شكل ١٧ - ٨

مخطط لآلية هضم الدهون وامتصاصها

بروتينات متخصصة تشكل غلافا حول القطيرات . وتمتاز هذه البروتينات المعروفة بالجلوبيولينات - بيتا (β -globulins) باحتوائها على عدد اكبر من جذور الاحماض الامينية المحتوية على سلاسل جانبية من الهيدروكربونات بالمقارنة مع النسبة العادية . وتكون السلاسل الجانبية روابط ضعيفة غير مستقطبة مع جزيئات الليبيد في القطيرات لانتاج ما هو في الواقع ليبيدات بروتينية . وتنطلق القطيرات المكتملة مع غلافها من الليبيد البروتيني من الشبكة الاندوبلازمية الى السيتوسول في الخلية (شكل ١٧-٨) .

تنتقل القطيرات البالغ قطرها من ٧٥ الى ١٠٠٠ نانومتر الى قاعدة الخلية الماصة، حيث تنطلق من هناك الى قناة اللمف . وعلاوة على ذلك، تنتقل كمية ملائمة من الاحماض الدهنية ذات السلاسل القصيرة الى الدم . ويكون اللمف معكرا في المظهر بعد ان يهضم الحيوان وجبة دهنية بسبب وجود هذه الكريات الدهنية، وهي التي تعرف بالكايلوميكرونات (chylomicra) . ويحتوي كل كايلوميكرون على حوالي ٨٦٪ من ثلاثي الجليسريد و٩٪ من الليبيد المفسفر و٣٪ من الكولسترول و٢٪ من الليبيد البروتيني . ان وجود مواد ذات سطح نشط يسمح لليبيدات غير الذائبة في الماء التي تحتويها هذه الكايلوميكرونات لان تنتقل الى الكبد في سوائل الجسم المائية .

الفصل الثامن عشر

نقل الاكسجين وثنائي اكسيد الكربون بواسطة الدم

The Carriage of Oxygen and Carbon Dioxide by the Blood

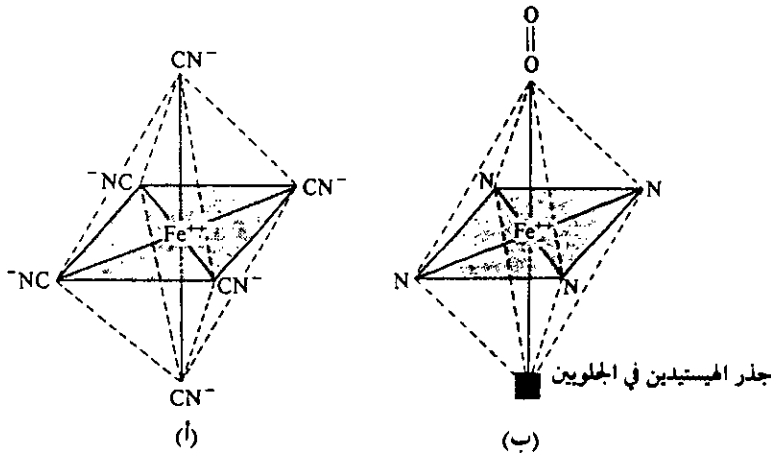
أدت الحاجة للتزويد بالاكسجين وإزالة ثاني أكسيد الكربون وإيونات الهيدروجين الزائدة من أنسجة الحيوانات الراقية إلى تطور عدد من الآليات ذات الفعالية العالية. وبشكل خاص فلقد تطور التركيب الجزيئي للهيموجلوبين إلى مدى مميز وبالاتجاه الذي يكاد يطابق مطابقة تامة وظائفه في نقل الاكسجين وثنائي اكسيد الكربون أثناء تنظيمه للدم. ويبحث هذا الفصل في هذه الآليات كما تحدث في الثدييات. ولقد طورت المجموعات الأخرى من الحيوانات، وخاصة اللافقاريات عدة حلول مختلفة لنفس المشاكل أساساً، وهكذا فإنه لا يمكن النظر إلى المعلومات الحالية وكأنها تنطبق على الحيوانات بشكل عام.

١٨ - ١ نقل الاكسجين إلى خلايا الحيوانات

(The transport of oxygen into animal cells)

تستهلك الخلايا النشطة كميات لا يستهان بها من الاكسجين. وفي معظم الحالات ينتشر الغاز الذائب ببساطة إلى الخلية بوسائل سائلة، لأن استهلاك الاكسجين في الخلية يخلق تدرجاً في التركيز بحيث يحتوي السائل الخلوي الخارجي على مستوى أعلى من الاكسجين. وتحتاج الغالبية العظمى من الحيوانات إلى جهاز

نقل مساعد يربط في الواقع السائل الخلوي الخارجي بالعضو الذي يمتص الاكسجين، ويوجد في الفقاريات نظام وعائي دموي متطور للغاية يقوم بنقل الاكسجين من الخياشيم او الرئات الى الشعيرات الدموية في الانسجة. وينتشر الاكسجين خارج الشعيرات الدموية في الانسجة، ومرة ثانية اسفل التدرج في التركيز، وهذا فانه يحافظ على مستوى عال لتركيز الاكسجين في السائل الذي تسبح به الخلايا مباشرة. ويستطيع الدم في الفقاريات امتصاص كميات كبيرة من الاكسجين في الرئات او الخياشيم بسبب وجود الهيموجلوبين في خلايا الدم الحمراء. ويتم دخول الاكسجين الى كريات الدم الحمراء بواسطة عملية نقل سالبة تعتمد على الهيموجلوبين داخل الخلايا. وتمتاز كريات الدم الحمراء في الثدييات بافتقارها الى الانوية، وهذه الكريات اقراص مسطحة يبلغ قطرها حوالي ٨ ميكرومتر في الانسان، وتشكل حوالي ٤٠٪ من حجم الدم.



شكل ١٨ - ١

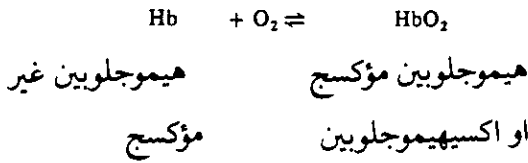
مقارنة بين تراكيب

(أ) ايون الحديدوزسيانات ($[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ ferrocyanide ion)

و(ب) اكسيهيموجلوبين.

ان ذرات النيتروجين الموضحة في الشكل ب هي تلك الموجودة في البروتوهيم.

يتألف جزئ الهيموجلوبين في الفقاريات الراقية من اربع وحدات فرعية لكل منها مجموعة بروتوهيم واحدة (الجزء ٣-٩). وتحتوي كل مجموعة بروتوهيم على ايون حديدوز في مركزها مثبتة برابطة مشتركة تراوحية (رينينية أو طنينية) (resonating covalent bond) ورابطة مشتركة تساندية (dative covalent bond) الى ذرات النيتروجين الاربعة في حلقات البايروول ذات الذرات الخمس. وايونات الحديدوز هي الحوامل المباشرة للاكسجين ويعتقد انها ترتبط بالاكسجين الجزيئي بالطريقة المشار اليها في الشكل (١٨-١). ويجب ملاحظة بقاء الحديد على شكل حديدوز بصورة دائمة. وهذا يتناقض مع الحديد في السيتركرومات الذي يتحول بشكل عكسي من حالة الحديدوز الى الحديدك. ولما كان هناك اربع مجموعات هيم في كل جزئ هيموجلوبين، فانه عندما يتأكسج مول واحد من الهيموجلوبين بشكل كامل فانه يحمل اربعة مولات من الاكسجين. وفي الحقيقة تتم الأكسجة (oxygenation) على اربع مراحل، ولذا فان افضل تمثيل للهيموجلوبين المتأكسج تماما هو $Hb(O_2)_4$ بالرغم من ان الاتزان بين الهيموجلوبين غير المؤكسج والمؤكسج كثيرا ما يشار اليه ببساطة اكثر على النحو التالي:

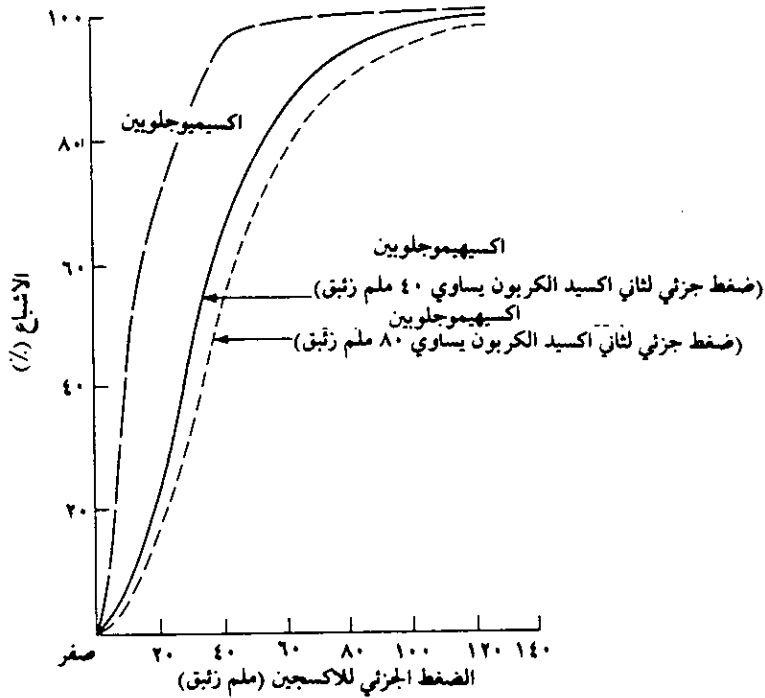


والخطوة الاولى لنقل الاكسجين عبر الغشاء البلازمي لكريات الدم الحمراء هي الانتشار السالب، ويتوقف هذا الامر حالا بغياب الهيموجلوبين نظرا لتعادل التدرج في تركيز الاكسجين. وتتضح اهمية الهيموجلوبين في دم الثدييات بحقيقة مفادها ان الهيموجلوبين يحمل حوالي ٩٨٪ من الاكسجين وان ٢٪ فقط تبقى على شكل محلول بسيط.

ومن المظاهر الأساسية لأكسجة الهيموجلوبين انعكاسيتها. فالأكسجين يمتص بسهولة بواسطة هيموجلوبين خلايا الدم الحمراء في رئات او خياشيم الحيوانات، وعندما يصل الدم الى الانسجة النشطة يتحلل الاكسيهيموجلوبين لانتاج الاكسجين الذي ينتشر بطريقة سالبة من خلايا الدم الحمراء الى السائل الخلوي الخارجي. ولا يتطابق انحلال الاكسيهيموجلوبين مع متطلبات الانسجة التي يتدفق خلالها الدم فقط، بل، وبالإضافة الى ذلك، فانه يرتبط مع نقل ثاني اكسيد الكربون (الجزء ١٨-٤).

ان العامل الاكثر اهمية في تحديد المدى الذي يوجد فيه الهيموجلوبين بالشكل المؤكسج هو تركيز الاكسجين الذي يتعرض له. وهذا موضح في الشكل (١٨-٢) حيث تشير الخطوط المستمرة الى انه عندما يكون الضغط الجزئي للأكسجين (P_{O_2}) اكثر من ٨٠ ملم زئبق، يكون الهيموجلوبين مشبعا اشباعا شبه كامل بالأكسجين. ان المنحنى على شكل S، وعندما يكون الضغط الجزئي للأكسجين حوالي ٤٠ ملم زئبق يكون الهيموجلوبين مشبعا بنسبة ٧٥٪ تقريبا (اي ان ٧٥٪ تكون بالشكل المؤكسج)، في حين انه عند الضغط الجزئي المساوي لـ ٢٠ ملم زئبق يكون الهيموجلوبين مشبعا بحوالي ٢٠٪.

وفي الشعيرات الدموية لرئات الثدييات، يصبح الدم مشبعا اشباعا شبه كامل بالأكسجين لان الضغط الجزئي للأكسجين في غاز الحويصلات الهوائية للرئة يبلغ حوالي ١٠٠ ملم زئبق، ويتنشر الأكسجين بسهولة خلال اغشية الحويصلات الهوائية الرقيقة عبر جدر الشعيرات الدموية الرقيقة (شكل ١٨-٣).

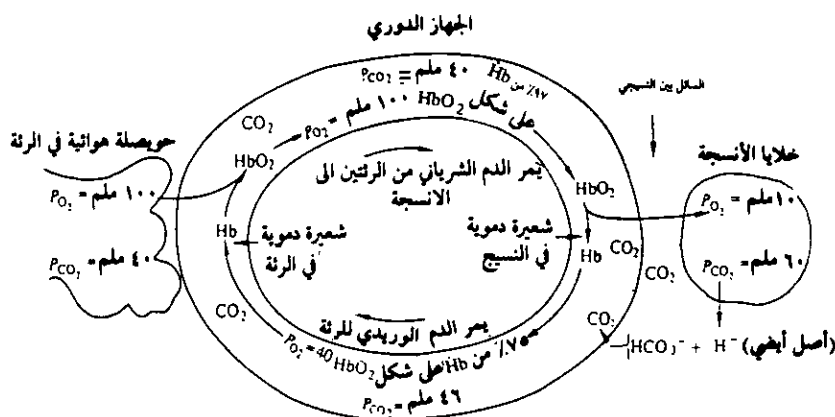


شكل ١٨ - ٢

منحنى انحلال الأكسجين لهيموجلوبين الإنسان (عند الضغوط الجزئية لثاني أكسيد الكربون المساوية لـ ٤٠ و ٨٠ ملم زئبق) ومنحنى انحلال الأكسيموجلوبين.

يكون الضغط الجزئي للأنسجة النشطة كالعضلات المنقبضة منخفضاً (٣٠ ملم زئبق أو أقل)، بسبب استخدام الأكسجين بواسطة الأنزيم المؤكسد للسيتوكروم في الميتوكوندريونات. ينتشر الأكسجين إلى خلايا الأنسجة من السائل بين النسيجي (interstitial fluid) حيث يكون تركيز الأكسجين أعلى، وينفس الوقت، فعندما يفقد السائل الخلوي الخارجي الأكسجين إلى خلايا الأنسجة، ينتشر الأكسجين خارج خلايا الدم الحمراء في الشعيرات الدموية ليحل محل الأكسجين المفقود. وفي الحقيقة، فإنه يوجد تدرج في التركيز بين كريات الدم الحمراء وخلايا الأنسجة بحيث

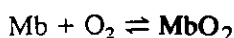
ينتشر الاكسجين الى المكان الذي يتم استهلاكه فيه . ان انتشار الاكسجين من الدم باستمرار يقلل تركيز الاكسجين هناك ، الامر الذي يؤدي الى انحلال الاكسيهيموجلوبين . ويعود الدم الوريدي الى الرئتين حاملا الاكسجين الذي يبلغ ضغطه الجزئي حوالي ٤٠ ملم زئبق (اي مشبع بنسبة ٧٥٪) ، وفي الرئتين تتم اعادة اكسجة هذا الدم ليكون جاهزا لاعادة الدورة من جديد (شكل ١٨-٣) .



شكل ١٨ - ٣

رسم تخطيطي يوضح ان حركة كل من الاكسجين وثنائي اكسيد الكربون في الشعيرات الدموية للرئتين والانسجة تتحدّد بالتدرج في الضغط الجزئي (P) .

والميوجلوبين صبغة اخرى تحتوي على الهيم (شكل ٣-١٠) ، والتي تظهر اهمية فسيولوجية في العديد من الحيوانات وذلك بسبب سهولة ارتباطها (العكسي) مع الاكسجين :



يوجد الميوجلوبين في العضلات الهيكلية للحيوانات الراقية ، وتتفاعل مجموعة الهيم الوحيدة فيه مع الاكسجين بنفس الطريقة التي تتحد بها كل واحدة من المجموعات الاربع للميوجلوبين .

وقابلية الميوجلوبين للأكسجين اكبر من تلك التي للهيموجلوبين، لذا، فانه في نظام يحتوي على الاكسيهيموجلوبين والميوجلوبين، ينحل الاكسيهيموجلوبين بسهولة وينتقل الاكسجين الى الميوجلوبين لأكسجته. وهذا يتضح بموقع خط الميوجلوبين بالنسبة الى الهيموجلوبين في الشكل (١٨-٢). ومن الواضح، ان القابلية الكبيرة التي يمتلكها الميوجلوبين نحو الاكسجين تحفز الى حد كبير استخلاص الاكسجين من الدم الى خلايا العضلات، وخصوصا في النسيج العضلي النشط، حيث يتفكك الاكسيموجلوبين جزئيا لتزويد ميتوكوندريونات العضلات بالاكسجين.

١٨ - ٢ التغيرات الألوستيرية في الهيموجلوبين

(Allosteric changes in haemoglobin)

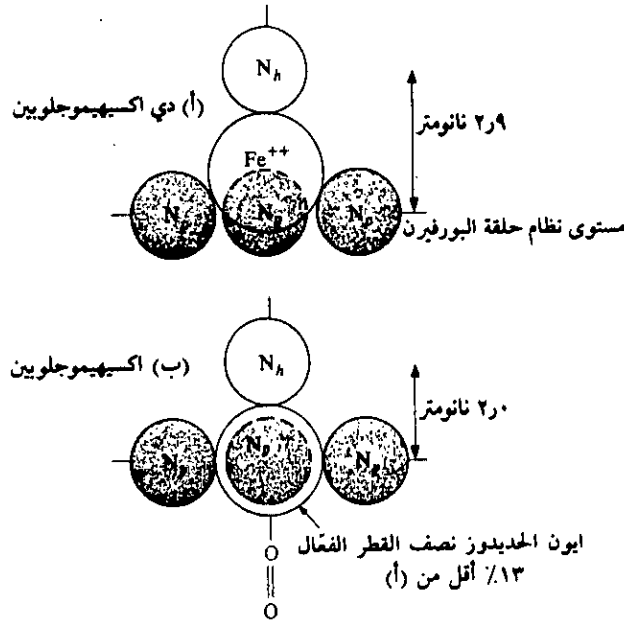
سنتطرق الآن الى المظاهر الخاصة بجزء الهيموجلوبين التي تمكنه من العمل بشكل فعال كناقل للأكسجين. ان الهيموجلوبين بروتين الوستيري (الجزء ٣-٩) وقد يتضح هذا المظهر من شكل منحنى انحلال الاكسيهيموجلوبين (الشكل ١٨-٢)، اذ تظهر بعض الانزيمات الالوستيرية وجود علاقة شبيهة بحرف S (sigmoid relationship) بين تركيز المادة المتفاعلة وسرعة التفاعل المحفوز بالانزيم. ومن المهم ان نلاحظ ان اضافة الاكسجين الى كل من الميوجلوبين والهيموجلوبين هي عملية اكسجة (oxygenation) وليست عملية اكسدة (oxidation)، اذ تشمل الاخيرة على تغيير الشحنة في جزء الحديد (قارن مع سيتوكرومات الميتوكوندريونات) او فقدان الكترونات مشابهة. اما في حالة الهيموجلوبين، فان الحديد يبقى بصورة دائمة في حالة الحديدوز. والهيموجلوبين بالطبع ليس انزيا، غير ان اتحاد الاكسجين مع وحدات البروتوهيم يشبه تكوين معقد الانزيم - المادة المتفاعلة، لذا فان تحليل حركيته متشابه.

ومن المظاهر الهامة لعملية الأكسجة انه اذا بدأنا بهيموجلوبين ازيل منه الأكسجين، فانه كلما اضعفنا أكسجيننا اكثر لجزيء الهيموجلوبين، اصبحت قابليته لمزيد من جزيئات الأكسجين اكثر حتى نصل الى حالة الاشباع الكامل. والعكس صحيح ايضا، اذ ان الهيموجلوبين المؤكسج تماما يعطي أكسجيننا جزيئيا، وكلما ازداد تحرر جزيئات الأكسجين، كان ترك الأكسجين اللاحق لجزيئات الهيموجلوبين اكثر سهولة. وتسمح هذه الميزة الخاصة الى حد كبير بأكسجة الدم في الرئتين وانطلاق الأكسجين بالتالي الى الانسجة، وقد اوضح العمل الرائع الذي قام به م. بيروترز (M. Perutz) بعض آليات هذه الظاهرة التي كثيرا ما تسمى بالتأثير التعاوني (cooperative effect).

وتتوضح مجموعات البروتوهيم الاربع لجزيء الهيموجلوبين على الجانب الخارجي للجزيء الكروي في جيوب تتكون من اثناء سلاسل البروتين. وتشكل هذه الجيوب محيطة كارها للماء بشكل فعال، وذلك لانها مكسوة على الاكثر بالمجموعات الجانبية للامحاض الامينية غير المستقطبة. وفي جزيء الهيموجلوبين الذي تم ازالة الأكسجين منه تكون جيوب الوحدات الفرعية - الفا اكبر من تلك للوحدات الفرعية - بيتا، لذا يدخل الأكسجين الى الجيوب السابقة بسهولة اكبر. وعندما يدخل جزيء الأكسجين الاول الذي يتعرض للتفاعل الى جيب وحدة فرعية - الفا، فان تغيرا ملفتا للنظر، غير انه ليس مفهوما تماما، يحدث على الحجم الفعال لايون الحديدوز في الوحدة الفرعية. وفي مجموعة البروتوهيم غير المؤكسج يكون أيون الحديدوز اكبر من ان يتلاءم بصورة كاملة مع مستوى نظام حلقة البورفيرين. غير ان نصف القطر الأيوني ينقص بحوالي ١٣٪ عند الأكسجة. وعندها ينزلق الايون بسهولة في مستوى نظام الحلقة (شكل ١٨-٤). وهكذا يتحرك ايون الحديدوز مسافة تقارب ٩ ر. نانومتر واثناء هذا التحرك فانها تسحب جذر الهيستيدين الذي تتناسق معه باتجاه البورفيرين. ويسمى بيروترز هذه بآلية القدح لان الحركة البسيطة

لجذر الهيستيدين تسبب مجموعة اكبر من الحركات في سلسلة البروتين الذي تشكل جزءا منه . وهذا يسبب تمزيق عدد من الجسور داخل السلسلة (الملحية وغير المستقطبة والروابط الهيدروجينية) في الوحدة الفرعية . وبصورة تكاد تكون فورية تتشكل مجموعة جديدة من الجسور الطفيفة الاختلاف ، وذلك عندما تغير الوحدة الفرعية شكلها .

ان واحدا من المظاهر الاساسية للتركيب الرباعي للبروتينات المعقدة هو وجود جسور مختلفة تربط الوحدات الفرعية المفردة مع بعضها . ويؤدي التغير في شكل



أ) العلاقة بين ايون الحديدوز وذرات النيتروجين في البورفين (N_p) في الهيموجلوبين الذي ازيل منه الاكسجين . تمثل (N_h) ذرة هيدروجين في حلقة الایمیدازول في الهيستيدين .
ب) توضح كيف يتلاءم الحديد في حلقة البورفيرين بعد الاكسجة .

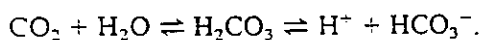
وحدة فرعية واحدة من الهيموجلوبين نتيجة الأكسجة الى تحولات الوستيرية في وحدة فرعية مجاورة مما يسبب تغيرا في التركيب الرباعي . وبشكل خاص تنكسر الجسور الملحية المتجهة من الرأس الى الذيل بين الوحدات الفرعية الفا وبيتا (الفصل الثالث) مما يؤدي الى انتاج مجموعات نهائية حرة من الكربوكسيل والامين . وتنفيذ جميع هذه التغيرات في التشكيل بفتح جيوب الوحدتين الفرعيتين - بيتا، مما يمكن مجموعات البروتوهيم من استقبال جزيئات الاكسجين . ويعمل هذا النوع من التغير التأثير التعاوني، لان كل اضافة لجزيء اكسجين للبروتوهيم في جزيء الهيموجلوبين تحفز تعاون الوحدات الفرعية المتجاورة في عملية الاتحاد مع جزيئات اكثر من الغاز. ولما كانت التغيرات في التركيب الرباعي للبروتين مسؤولة بالنهاية عن هذا التأثير، يبدو متعذرا حدوث تأثير تعاوني في حالة الهيموجلوبين الذي يعد تركيبه مكافئا لوحدة فرعية واحدة من الهيموجلوبين فقط . ولهذا السبب فان منحنى الانحلال للاكسيموجلوبين يكون على شكل قطع زائد وليس على شكل حرف S (شكل ١٨-٢).

ان بعض التغيرات الألوستيرية التي تحدث عندما يمتص الهيموجلوبين الاكسجين او يطلقه يمكن ان تتكيف بتركيز أيونات الهيدروجين وثاني اكسيد الكربون في كرية الدم الحمراء . ولقد عرف منذ الدراسات الكلاسيكية التي قام بها س. بور (C.Bohr) (١٩٠٤) أن زيادة تركيز أي من هذه الأيونات يحفز انطلاق الاكسجين من الدم المؤكسج . وعلى العكس من ذلك، فإن النقص في تراكيزها يزيد من قابلية الدم نحو الاكسجين . وتأثير بور (Bohr effect) ذو اهمية فسيولوجية لانه يمكن الدم من اعطاء المزيد من الاكسجين لتلك الانسجة التي تكون نشطة في الأيض، وتنتج تبعا لذلك ثاني اكسيد الكربون وايونات الهيدروجين . ويتضح تأثير تركيز ثاني اكسيد الكربون المرتفع في الشكل (١٨-٢) . ويزاح منحنى انحلال الاكسيموجلوبين لجهة اليمين عندما يرتفع ضغط ثاني اكسيد الكربون من ٤٠ الى

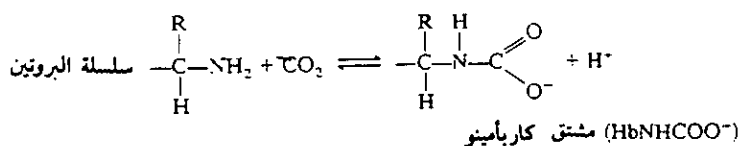
٨٠ ملم زئبق . وتشير هذه الازاحة الى قابلية اقل للدم نحو الاكسجين . وعلى سبيل المثال ، فانه عند ضغط جزئي للاكسجين معادل لـ ٥٠ ملم زئبق ، تنخفض نسبة الاشباع بالاكسجين من حوالي ٨٠ الى حوالي ٧٠٪ .

والطريقة التي يقلل فيها زيادة تركيز ايونات الهيدروجين من قابلية الهيموجلوبين نحو الاكسجين (وبمعنى آخر تحفز انحلال الاكسيهيموجلوبين) تتم بشكل رئيسي من خلال تأثيرها على الجسور الملحية في البروتين . ويبدو ان الرقم الهيدروجيني المنخفض يميل الى تفضيل خصائص التركيب الرباعي للشكل الذي ازيل منه الاكسجين . وهكذا فعندما يمرر نسيج حامضا الى شعيرة دموية فانه يسمح بتكوين الهيموجلوبين المزال منه الاكسجين من الشكل المؤكسج ويحرر بذلك الاكسجين الجزيئي .

ان دور ثاني اكسيد الكربون في تأثير بور ذو شقين . وكما سنبين فيما بعد ، فان ثاني اكسيد الكربون في بلازما الدم يتزن على النحو التالي :



إن أيونات الهيدروجين المتكونة هذه ، قد تعمل فيما بعد بالطريقة التي اشرنا اليها اعلاه . وعلاوة على ذلك ، فان لثاني اكسيد الكربون القدرة على التفاعل مباشرة ، وبشكل منعكس مع مجموعات الامين الطرفية في الوحدات الفرعية للهيموجلوبين :



جدول ١٨ - ١

القيم الوسطية لأكسجين الدم في الإنسان المستريح
(تدل كل قيمة على الدم بمجمله)

الدم الشرياني	الدم الوريدي	الفرق بين الدم الشرياني والوريدي
١٠٠	٤٠	٦٠ +
٣	١٢	١٨ +
٢٠٠	١٥٤	٤٦ +
٢٠٣	١٥٥	٤٨ +
٩٧	٧٥	٢٢ +

الضغط الجزئي للأكسجين، ملم زئبق
الأكسجين المنحل، ملليتر أكسجين/
ليتر (أ)
الأكسجين المتحد مع الهيموجلوبين،
ملليتر أكسجين/ليتر (ب)
مجموع محتوى الأكسجين، ملليتر
أكسجين (أ + ب)
اشباع الهيموجلوبين بالأكسجين، %

ان الأكسيهيموجلوبين الذي يتحد مع ثاني اكسيد الكربون بهذه الطريقة يحرق
أكسجينه بسهولة أكثر، ويتم ذلك ايضا من خلال تغيرات في تشكيل البروتين.

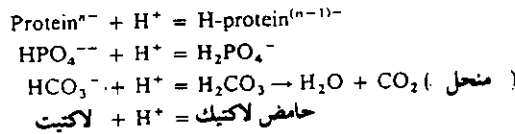
توضح الارقام في الجدول (١٨-١) كيف ان العوامل الفيزيائية الكيميائية
والفسيولوجية والجزئية التي تمت مناقشتها في الفقرات القليلة الاخيرة تؤدي الى فروق
في محتوى الأكسجين في الدم الشرياني والوريدي. ان الفرق في محتوى الأكسجين
بين هذين النوعين من الدم (٤٨ ملليتر/ لتر دم في هذا الجدول) هو الذي يمثل
الأكسجين المستخدم فعلا بواسطة الانسجة - وبمعنى آخر، فان حوالي ٢٥٪ فقط
من الأكسجين في الدم الشرياني تستخدم فعلا في الظروف الاعتيادية. وتحت ظروف
التمارين القاسية، يتوافر للانسجة نسبة اكبر من أكسجين الدم.

٣-١٨ الرقم الهيدروجيني الخلوي الداخلي، وانتقال ايونات الهيدروجين وثاني أكسيد الكربون خارج خلايا الانسجة

(Intracellular pH, and the passage of hydrogen ions and carbon dioxide out of tissue cells)

ان العديد من العمليات التي تتم في الخلية، وبشكل خاص تلك المحفزة بالانزيمات، تكون فعالة فقط تحت ظروف يحافظ فيها على تركيز ايونات الهيدروجين ضمن مستوى فسيولوجي معين. والقيم النموذجية للرقم الهيدروجيني الخلوي الداخلي في الحيوانات يتراوح بين ٦.٨ الى ٧. ومع ذلك تنتج الخلايا النشطة الاحماض باستمرار، فهدم الاحماض الامينية المحتوية على الكبريت يؤدي الى انتاج حامض الكبريتيك، وتحطيم الاحماض النووية ينتج حامض الفوسفوريك. وعلاوة على ذلك، تنتج العضلات النشطة في الانقباض حامض اللاكتيك. وبشكل واضح، فانه يجب وجود نظام صاد (buffering system) فعال في الخلية، وكذلك آلية لايخراج ايونات الهيدروجين الزائدة الى السائل الخلوي الخارجي.

يوجد داخل الخلية عدة انظمة صاده هامة، اهمها البروتينات والفوسفات (كل من الفوسفات غير العضوي واسترات الفوسفات) والبايكربونات والاحماض العضوية مثل اللاكتيك. وتعمل هذه كمحاليل صادة باتحادها مع ايونات الهيدروجين:



وبشكل عام، يكون المحلول الصاد فعالا لدرجة كبيرة في مقاومة التغيرات في تركيز ايون الهيدروجين عند قيم الارقام الهيدروجينية القريبة من لوغارتم ثابت

الانحلال pK_a لحامضه . وفي الخلايا ، حيث الرقم الهيدروجيني يقارب ٦.٨ ، يلعب الفوسفات دورا هاما في استقرار الرقم الهيدروجيني لان pK_a للنظام



تعمل ، بروتينات الخلايا والدم كمحاليل صاده بشكل رئيسي بسبب الدور الذي تؤديه جذور الاحماض الامينية والقاعدية كجذور حامض الجلوتاميك واللايسين ، اذ تستطيع هذه استقبال ايونات الهيدروجين او تحريرها بشكل عكسي .

ولنظام البايكربونات ، كمحلول منظم في الخلية ، اهمية خاصة لان ايونات الهيدروجين تتحد مع البايكربونات لانتاج حامض الكربونيك ، الذي يتحطم الى حد كبير لانتاج الماء وثاني اكسيد الكربون المنحل . وهذا الاخير ، بالاضافة الى ثاني اكسيد الكربون الناتج عن العديد من تفاعلات ازالة مجموعة الكربوكسيل (على سبيل المثال ، تفاعلات حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل) ، ينتشر خارج الخلية اسفل التدرج في التركيز ، لان السائل الخلوي الخارجي يحتوي عادة على ثاني اكسيد كربون منحل اقل من السائل الخلوي الداخلي . وهناك ايضا تدرج في تركيز ايونات الهيدروجين ، اذ ان الرقم الهيدروجيني للسائل الخلوي الخارجي اكبر من السائل الخلوي الداخلي . وهذا يمكن ايونات الهيدروجين من الانتشار الى الخارج بطريقة سلبية . وسوف نتناول بالبحث في الجزء التالي العمليات التي تحافظ على التدرجات في الرقم الهيدروجيني وثاني اكسيد الكربون .

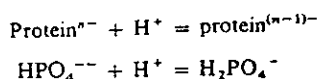
وهناك طريقة اخرى تستطيع الخلية بواسطتها ازالة ايونات الهيدروجين . فالاحماض العضوية غير المتفككة تميل الى المرور بسهولة اكبر عبر الغشاء البلازمي للخلية بالمقارنة مع ايواناتها السالبة ، ربما بسبب قابليتها الاكبر للذوبان في الجزء

الليبيدي من الغشاء . وعلى سبيل المثال ، فعندما يعمل اللاكتيت على تنظيم ايونات الهيدروجين في الخلية ، تنتقل البروتونات الى السائل الخلوي الخارجي على شكل حامض لاكتيك غير متفكك . ويعود حامض اللاكتيك الى التفكك ثانية خارج الخلية .

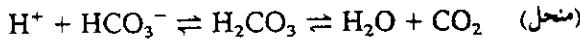
١٨-٤ كيف تشارك كرية الدم الحمراء في نقل ثاني اكسيد الكربون وفي تصاد الدم
(How the erythrocyte participates in the transport of carbon dioxide and in buffering the blood)

لا ينقل الدم في الجهاز الوعائي للفقاريات الاكسجين والاعذية المختلفة الى الشعيرات الدموية التي تزود بها خلايا الانسجة فحسب ، بل انه ينقل ايضا الفضلات الناتجة بعيدا . ومن بين هذه الفضلات يتم اخراج ثاني اكسيد الكربون بواسطة الرئات او الخياشيم . ومع ذلك ، فان انتقال ثاني اكسيد الكربون بواسطة الدم يرتبط ارتباطا وثيقا مع تنظيم تركيز ايونات الهيدروجين في سائل الجسم ولذلك فان من الافضل ان نتناول هاتين الوظيفتين بالبحث سوية .

يبلغ الرقم الهيدروجيني لبلازما الدم عادة حوالي ٧.٤ ، اذ ان تركيز ايونات الهيدروجين اقل من المستوى الخلوي الداخلي حيث الرقم الهيدروجيني ٦.٨ . وكما اشرنا في الجزء السابق ، فان هذا يمكن ايونات الهيدروجين من الانتشار من الخلايا الى السائل الخلوي الخارجي . وعندما تنتشر ايونات الهيدروجين الى الدم فانه يتم تنظيمها اوليا بواسطة بروتينات البلازما وبواسطة الفوسفات غير العضوي :



وعلاوة على ذلك، توفر البايكربونات الموجودة في البلازما شكلا مميزا من اشكال التنظيم لمقاومة النقصان الزائد في الرقم الهيدروجيني . وتتحد ايونات الهيدروجين الداخلة الى الدم مع ايونات البايكربونات لتكوين حامض الكربونيك بيد ان هذا الاخير غير ثابت ويكاد يتحطم جميعه لتكوين ثاني اكسيد الكربون المنحل والماء :



ولهذا اهمية فسيولوجية خاصة، واذا ما طبقنا الان معادلة هندرسون - هاسلبالغ (Henderson - Hasselbalch equation) (المعادلة ٣-٣، الجزء ٣-٢) . :

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

ان قيمة pK_a لـ $\frac{HCO_3^-}{H_2CO_3}$ هي ٦.١ . غير ان حامض الكربونيك (HA) يتحول على الاكثر بسرعة الى ثاني اكسيد الكربون المنحل . ولهذا السبب يمكن اعادة كتابة المعادلة على النحو التالي :

$$pH = 6.1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[\text{ثاني اكسيد الكربون المنحل}]}$$

وفي الحيوان الثديي العادي، تنظم سرعة التنفس (او بدقة اكثر السرعة التي يتم بها ازالة ثاني اكسيد الكربون من الرئتين) للحفاظ على نسبة مولاريه للبلازما من $[HCO_3^-]$ عند ٢٠ تقريبا . وهكذا تصبح المعادلة :

[ثاني اكسيد الكربون المنحل]

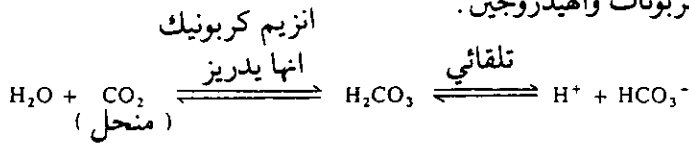
$$pH = 6.1 + \log 20$$

ولما كان لو $20 = 130$ ، فان

$$\text{pH} = 6.1 + 1.3 = 7.4$$

(وبمعنى آخر، فانها القيمة الفسيولوجية الاعتيادية)

والبايكربونات هي القاعدة الوحيدة التي يتم ازالة حامضها المقترن بسرعة كبيرة، وهذه حقيقة تفسر جزئيا الاهمية الفريدة للبايكربونات كمحلول صاد في البلازما. غير ان هناك سببا ثانيا تحتل لاجله البايكربونات موقعا خاصا في تصاد البلازما وسوائل الجسم الاخرى، الا وهو تكوينها بسهولة من ثاني اكسيد الكربون، الناتج الثابت للأبيض في الخلية. يمر ثاني اكسيد الكربون المنحل بسهولة عبر الغشاء البلازمي لمعظم الخلايا، وينطبق هذا القول بصورة خاصة على خلايا الدم الحمراء. وبخلاف البلازما المحيطة، تحتوي هذه الخلايا على انزيم كربونيك انها يدريز (carbonic anhydrase) ، الذي يشتمل على الزنك ويحفز اضافة الماء لثاني اكسيد الكربون. وينتشر ثاني اكسيد الكربون المنحل في البلازما الى خلايا الدم الحمراء نتيجة تدفق الدم عبر الشعيرات الدموية للانسجة، ويضاف اليه الماء ليكون حامض الكربونيك. ولما كان حامض الكربونيك حامضا ضعيفا فانه يتفكك جزئيا مكونا ايونات البايكربونات والهيدروجين.



ان انزيم كربونيك انها يدريز هام في حفز تفاعل اضافة الماء الذي يكون بطيئا نسبيا في غياب الانزيم.

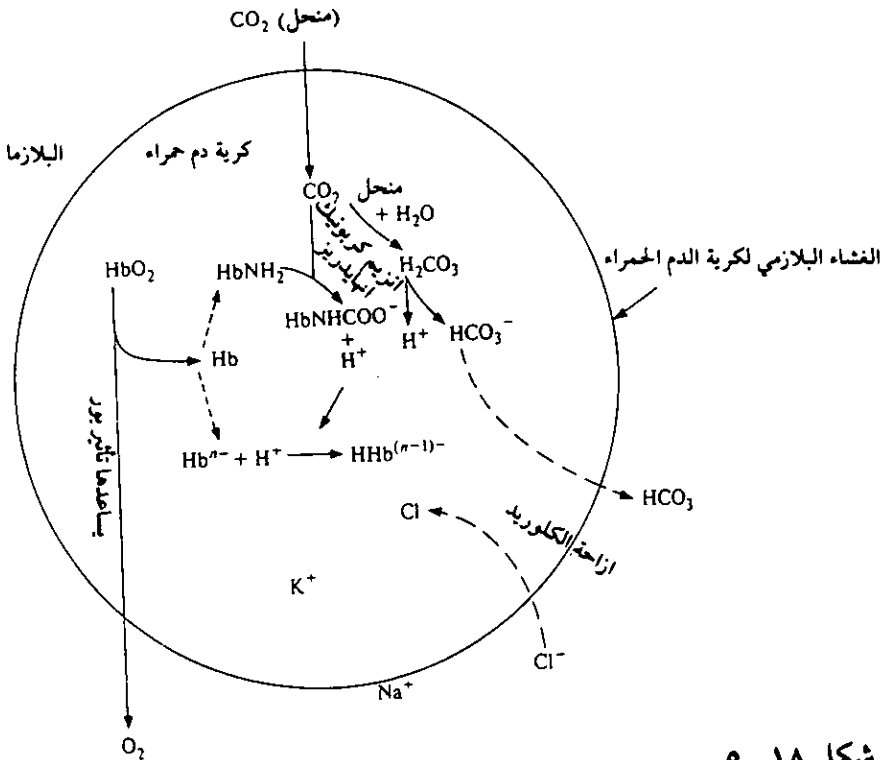
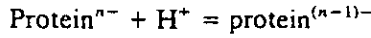
ان للتفاعل المشار اليه اعلاه عددا من المضامين الهامة. فبالرغم من كون ثاني اكسيد الكربون غازا قابل للذوبان لدرجة كبيرة، الا انه لا ينتقل بكميات كافية

بواسطة الدم في المحلول البسيط . وكتيجة لتحويل ثاني اكسيد الكربون جزئيا الى ايونات البايكربونات ، تقلل كريات الدم الحمراء من تركيز ثاني اكسيد الكربون في البلازما بشكل فعال ، مما يحافظ على التدرج في التركيز بين الدم والسائل الخلوي الداخلي للانسجة . وعلاوة على ذلك ، يعاد توليد القوة المنظمة الاساسية للبلازما ، اذ - كما سنرى لاحقا - تنتشر ايونات البايكربونات بكميات كبيرة من الكريات الحمراء الى البلازما .

ان ايونات الهيدروجين الناتجة من تفكك حامض الكربونيك في كريات الدم الحمراء تنتظم جزئيا بواسطة التفاعل مع الفوسفات ، غير ان معظمها يتفاعل مع جزيئات الهيموجلوبين . وتعتمد خصائص الصد للهيموجلوبين ولعظم البروتينات الاخرى في الواقع ، على عدد المجموعات الجانبية الحامضية والقاعدية في الاحماض الامينية ، والتي تتوافر لامتصاص ايونات الهيدروجين او تحريرها . ولما كان الهيموجلوبين يتعرض الى تغير في الشكل اثناء الاكسجة ، فانه ليس من المستغرب ان يكون عدد المجموعات الصادة المعرضة مختلفا في الشكلين المؤكسج وغير المؤكسج . يمتص الهيموجلوبين غير المؤكسج البروتونات بسهولة اكبر بالمقارنة مع الشكل المؤكسج ، إذ أن pK_a له هي ٨٫١٨ بالمقارنة مع ٦٫٢٢ . لذلك فانه من الوسائل الهامة في تنظيم ايونات الهيدروجين حال تكوينها سواء أكان هذا التنظيم بواسطة تفكك حامض الكربونيك او انتاج كاربامينو هيموجلوبين (carbamino haemoglobin) . ويمكن الاشارة الى اهمية الهيموجلوبين كمحلول صاد من خلال تزويده ما يفوق نصف ما يحتاجه تنظيم الدم تحت الظروف الفسيولوجية .

نعود الان الى مصير ايونات البايكربونات المتكونة من ثاني اكسيد الكربون في كريات الدم الحمراء . يوجد اتزان بين البايكربونات في الكريات الحمراء وبين

الكمية الاكثر عدديا (ولكن ليس اكثر تركيزا) في البلازما. ونتيجة لذلك، فانه عندما تتكون ايونات البايكربونات في الكريات الحمراء، ينتشر معظمها الى الخارج. ولما كان الغشاء الخلوي غير منفذ بشكل نسبي للايونات الموجبة كايونات البوتاسيوم، فان خروج ايونات البايكربونات السالبة الشحنة يجب ان يقابله دخول ايونات الكلوريد حتى يتم الحفاظ على التعادل الكهربائي (شكل ١٨-٥). وفي الواقع، تزداد الكمية الاجمالية للايونات السالبة القابلة للانتشار في كريات الدم الحمراء، لانه كلما قامت البروتينات بصد ايونات الهيدروجين، قل مدى احتوائها لشحنة سالبة نهائية:



شكل ١٨ - ٥

مخطط لبعض الاحداث الرئيسية التي تتم في خلية الدم الحمراء لشعيرة دموية في نسيج. (تنعكس جميع العمليات الموضحة في الشعيرات الدموية للرئتين).

ونتيجة لذلك، تزداد الكمية الاجمالية لايونات البايكربونات والكلوريد لتعادل الايونات الموجبة الخلوية الداخلية، وبذلك تلبى متطلبات اتران دونان (الجزء ١٧-٧). وهكذا فانه عندما يمر الدم عبر الشعيرات الدموية للانسجة، ينتشر ثاني اكسيد الكربون الى الخلايا الحمراء ويكون مصحوبا بايونات الكلوريد، وتعرف هذه العملية بازاحة الكلوريد (chloride shift).

وتنعكس العمليات الموصوفة اعلاه، الموضحة في الشكل (١٨-٥) في الشعيرات الدموية للرئتين. يتفاعل الاكسجين مع الهيموجلوبين ليكون الاكسيهيموجلوبين. ولهذا الاخير قابلية اقل نحو ايونات الهيدروجين بالمقارنة مع الهيموجلوبين، وبمعنى آخر - فانه حامض اقوى، كما انه يكون مشتقات الكاربامينو بسهولة اكبر بالمقارنة مع الهيموجلوبين. يتكون ثاني اكسيد الكربون بعكس تفاعل انزيم كربونيك انهايدريريز ويغادر كريات الدم الحمراء، منتشرا عبر البلازما ليصل الى الفراغ الغازي في الحويصلات الهوائية. وتدخل ايونات البايكربونات الى كريات الدم الحمراء من البلازما لتحل محل ايونات البايكربونات التي تحولت الى ثاني اكسيد الكربون، وتعوض ايونات الكلوريد هذه الحركة بانتقالها من كريات الدم الحمراء الى البلازما.

يلخص الشكل (١٨-٣) العملية الاجمالية لانتقال ثاني اكسيد الكربون من خلايا الانسجة الى الحويصلات الهوائية في الرئة. وقد يكون الضغط الجزئي لثاني اكسيد الكربون في خلايا الانسجة حوالي ٦٠ ملم زئبق. وهو لذلك يميل الى الانتشار الى دم الشعيرات الدموية حيث الضغط الجزئي ٤٠ ملم زئبق فقط. يدخل بعد ذلك ثاني اكسيد الكربون الى الدم فيزيد الضغط الجزئي الى حوالي ٤٦ ملم زئبق. ويكون هذا مصحوبا بتغيرات في البلازما وكريات الدم الحمراء المشار اليها في الشكل (١٨-٥). وعندما يصل الدم الوريدي الى الشعيرات الدموية في الرئة ينتشر

ثاني اكسيد الكربون اسفل التدرج في التركيز باتجاه غاز الحويصلات الهوائية حيث يكون الضغط الجزئي لثاني اكسيد الكربون ٤٠ ملم زئبق فقط .

جدول ١٨ - ٢

انتقال ثاني اكسيد الكربون بواسطة المكونات المختلفة لدم الانسان (جميع التراكيز بالملليمول / لتر)

الدم الشرياني	الدم الوريدي المخلوط	الفرق بين الدم الشرياني والوريدي
مجمل الدم (١٠٠٠ ملليتر)	٢١٥٣	٢٣٢١
البلازما (٦٠٠ ملليتر)		
كثاني اكسيد كربون منحل	٠.٧١	٠.٨٠
كأيونات بايكربونات	١٥٠.٢٣	١٦.١٩
المجموع في البلازما	١٥٠.٩٤	١٦.٩٩
الخلايا الحمراء (٤٠٠ ملليتر)		
كثاني أكسيد كربون منحل	٠.٣٤	٠.٣٩
ككاربا مينو- ثاني اكسيد الكربون	٠.٩٧	١.٤٢
كأيونات بايكربونات	٤.٢٨	٤.٤١
المجموع في الخلايا الحمراء	٥.٥٩	٦.٢٢

يبدو واضحا من الفروق بين الدم الشرياني والوريدي في هذا الجدول ان حوالي نصف ثاني اكسيد الكربون يحمل على شكل ايونات بايكربونات في البلازما ، وان حوالي الثلث على شكل كاربامينو هيموجلوبين في خلايا الدم الحمراء . (المصرح : ج. هـ. كومرو، ١٩٦٦ ، فسيولوجيا التنفس ، كتاب سنوي ، شيكاغو).

(H.J. Comroe, 1966, Physiology of Respiration, Year Book, Chicago)

ومن الجدير بالذكر (الجدول ١٨-٢) ان حوالي ثلث ثاني اكسيد الكربون المنطلق الى الرئتين يحمل من الانسجة على شكل كارباامينوهيموجلويين (وفي المثال الموضح في الجدول فانه يبلغ ٠٤٥ ر. من ما مجموعه ١٦٨ ملليمول/لتر من الدم).

الفصل التاسع عشر

استثارة الخلية العصبية

Excitation of the Nerve Cell

من الخصائص المميّزة للخلايا مقدرتها، بطرق مختلفة ومستويات متباينة، على الاستجابة الى التغيرات في بيئتها. وتبدو فعالية الاستجابة وسرعتها واضحة للغاية في خلايا الحيوانات وخصوصا في خلايا الاعصاب والعضلات. ومن المحتمل ان تحمل اغشية الليبيدات البروتينية في جميع الخلايا شحنة كهربائية، وان الخصائص الكهربائية لاغشية خلايا الاعصاب والعضلات قد تطورت الى درجة غير عادية. وتعتمد الوظائف الفسيولوجية للخلايا في النهاية على هذه الخصائص. لذا، فان هذا الفصل يبدأ بمناقشة اصل المكونات الكهربائية المرتبطة مع اغشية الخلايا ويصف كيفية تغير هذه المكونات عندما يمر سيال في طول العصب. وفي الفصل التالي سوف نتناول مشكلتين ذواتي علاقة بالبحث ايضا، وهما الآلية التي تحفز بها بروتينات العضلات الانقباض العضلي وآلية الاستجابة الضوئية الكيميائية المميزة والتي تبديها خلايا العصي في الشبكية.

١٩ - ١ كمونات الراحة للخلايا

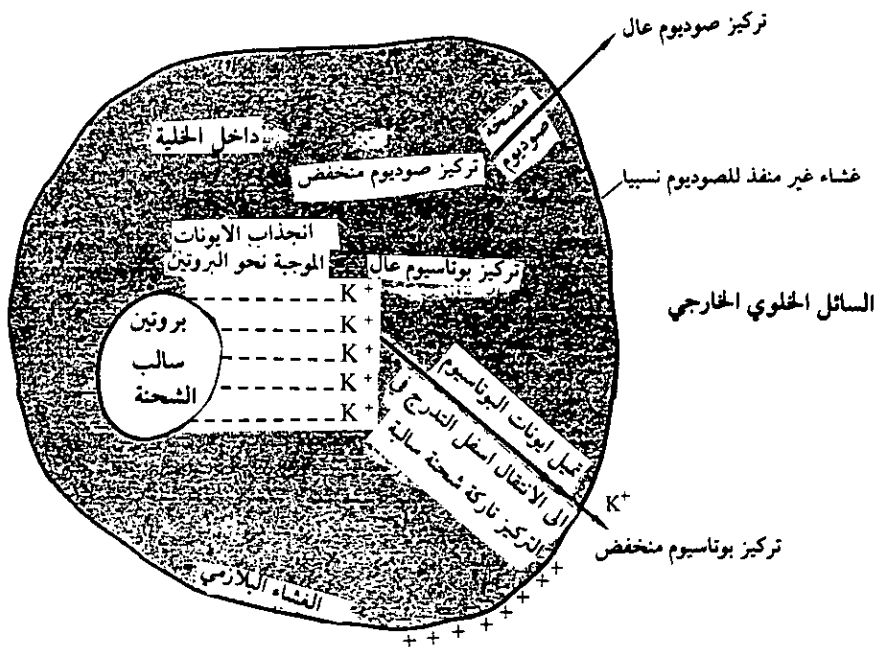
(The resting potential of cells)

عرف منذ امد بعيد ان الاعصاب والعضلات تستجيب الى المنبهات الكهربائية المعطاة، ويتوافر الآن اجهزة الكترونية حساسة تمكّننا من استقصاء

الخصائص الكهربائية للخلية، اذ يمكن ادخال اقطاب كهربائية دقيقة جدا في خلايا منفردة لقياس فرق الجهد بين الجزء الداخلي للخلية وقطب كهربائي معياري يوضع في محلول منظم ملائم يحيط بالخلية. ويسمى فرق الجهد الذي يتم قياسه بالكمون الغشائي (membrane potential) وهو فرق الجهد عبر الغشاء البلازمي. ولم يتم تطبيق هذه التقنية على خلايا الاعصاب والعضلات فحسب، بل وعلى خلايا انواع اخرى (على سبيل المثال: الخلايا الكبيرة للطحال). وفي كل حالة تم استقصائها تقريبا، لوحظ ان الجزء الداخلي للخلية سالب الشحنة عندما تكون الخلية في محيطها الفسيولوجي الاعتيادي. وتعرف هذه الشحنة بكمون الراحة (resting potential)، وتتغير هذه الشحنة بطريقة مميزة في خلايا الاعصاب والعضلات التي يتم تنشيطها (الجزء ١٩-٣).

يكون مستوى ايونات البوتاسيوم الخلوي الداخلي، في معظم انواع الخلايا، اكثر من التركيز الخلوي الخارجي العادي (الجزء ١٧-٦). ويؤدي هذا التدرج - مرتبطا مع حقيقة ازالة الصوديوم بطريقة نشطة من الخلايا - الى وجود الكمون الغشائي. ان الاغشية الخلوية تميل لان تكون منفذة نسبيا لايونات البوتاسيوم، ولما كان تركيز ايونات البوتاسيوم الخلوية الداخلية (K_{in}^{+}) اكبر من التركيز الخلوي الخارجي (K_{ex}^{+})، فان هناك ميلا كبيرا لتسرب ايونات البوتاسيوم خارج الخلايا. وعندما تنتشر ايونات البوتاسيوم للخارج فانها تميل الى ترك المحيط الخلوي الداخلي سالب الشحنة لان الايونات السالبة غير القابلة للانتشار كايونات البروتين السالبة تبقى بكميات زائدة. وفي حالة الراحة عند الاتزان، تميل الشحنات السالبة الخلوية الداخلية لاجتذاب الشحنات الموجبة الى الخلية، ولما كانت مضخة الصوديوم تحافظ على التركيز القليل لايونات الصوديوم في داخل الخلية، فان ايونات البوتاسيوم تتعرض الى تأثيرين متضادين - الميل للانتشار الى الخارج والانجذاب نحو الشحنة

السالبة الداخلية (الشكل ١٩-١). وينتج عن ذلك نظام حالة ثابتة (steady-state) حيث يكون للجزء الداخلي للخلية كمون راحة معينة ، او كمون انتشار للبوتاسيوم (potassium diffusion potential) .



شكل ١٩ - ١

العوامل الرئيسية التي تنتج كمون الراحة في خلايا الاعصاب والعضلات

تعتمد قيمة كمون الراحة (E) بشكل اساسي على تركيز ايونات البوتاسيوم الخلوية الداخلية والخارجية (K_{int}^{+} and K_{ext}^{+}) . وفي العديد من الحالات التي تمت دراستها حتى الآن بما فيها خلايا الاعصاب والعضلات ، هناك توافق جيد بين

الكمون الذي تم قياسه وبين القيمة المحسوبة باستخدام ما يسمى بمعادلة نيرنست
: (Nernst equation)

$$E = 1000 \frac{RT}{F} \ln \frac{[K_{ext}^+]}{[K_{int}^+]}$$

$$(1-19) \quad = 1000 \frac{RT}{F} \times 2.303 \log_{10} \frac{[K_{ext}^+]}{[K_{int}^+]}$$

حيث تمثل E الكمون الغشائي أو فرق الجهد عبر الغشاء معبراً عنه بالمليفلولت (millivolts) و R ثابت الغاز (٨.٣ جولات لكل درجة لكل مول) و T درجة الحرارة المطلقة و F الفارادي بالكولوم لكل غرام مكافئ. فعند درجة ١٨°م (أي ٢٩١ مطلقة) تصبح هذه المعادلة:

$$E = \frac{1000 \times 8.3 \times 291}{96500} \times 2.303 \log_{10} \frac{[K_{ext}^+]}{[K_{int}^+]}$$

$$(2-19) \quad = 58 \log_{10} \frac{[K_{ext}^+]}{[K_{int}^+]} = -58 \log_{10} \frac{[K_{int}^+]}{[K_{ext}^+]}$$

وإذا كان تركيز أيونات البوتاسيوم الخلوية الداخلية (K_{int}^+) في عضلة الضفدعة عند ١٨°م مساوياً لـ ٦٠ ملليمول / لتر ومستوى التركيز الخلوي الخارجي مساوياً لـ ٣ ملليمول / لتر فإن الكمون الغشائي وحسب معادلة نيرنست، يساوي:

$$E = -58 \log_{10} \frac{60}{3} = -58 \times 1.301 = -75 \text{ ملليفلولت}$$

وتدلّ الاشارة السالبة المرتبطة بالـ ٧٥ ملليفولت على ان الجانب الداخلي للغشاء سالب لهذا المدى بالمقارنة مع الجانب الخارجي . ولكن اكثر تفسير مقنع امكن الحصول عليه عن طريق الاستنتاج المنطقي المبني على المبادئ الاولى وبالطريقة التالية . ترتبط معادلة نيرنست بكمون (جهد) الانتشار، وهي لذلك تتطلب ميل الايونات للانتقال اسفل التدرج في التركيز، ولما كان التركيز الداخلي لايونات البوتاسيوم في هذه الحالة اعلى من التركيز الخارجي، فان الايونات موجبة الشحنة تميل الى الانتقال الى الخارج، تاركة الجانب الداخلي للغشاء سالبا بالمقارنة مع الجانب الخارجي .

يمكن قياس تركيز ايونات البوتاسيوم بسهولة باستخدام الفوتومتر اللهبى (flame photometry) . وفي العديد من الحالات وجدت علاقة حسنة بين القيم المحسوبة لكمون الراحة وبين القيم التي تم قياسها . وعلى سبيل المثال، فلقد تم حساب كمونات الراحة للعضلة الخياطية (sartorius muscle) للضفدعة والعضلة الهيكلية للجُرذ من النتائج التحليلية، ووجد بأنها تساوي -٩٩٢ و -٩٠١ ملليفولت، اما القيم المقابلة لها باستخدام الاقطاب الكهربائية فقد وجد انها تساوي -١٠١١ و -٩١ ملليفولت . يحتوي الحَبَّار (squid)، احد الرخويات البحرية على خلايا عصبية معينة كبيرة الى حد ما، ولهذا السبب فانه من السهل ان نضع الاقطاب الكهربائية في احدى هذه الخلايا وان نعتصر السيتوبلازم خارجا للتحليل الكيميائي . وقد وجد ان كمون الراحة الذي تم قياسه يساوي -٧٧ ملليفولت، في حين ان الكمية المحسوبة بادخال القيم التحليلية لمعادلة نيرنست تساوي -٧٦ ملليفولت .

ويمكن التنبؤ من معادلة نيرنست، بانه اذا تغير مستوى البوتاسيوم الخارجي فان على كمون الراحة ان يتغير بشكل متطابق . وهذا ما يحدث في الواقع، اذ انه عندما

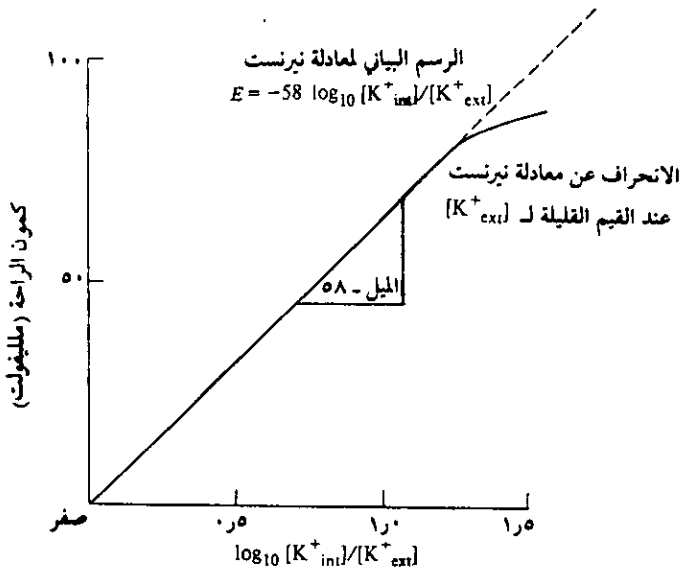
تخضع العضلة في محلول صاّد مؤكسج ملائم يحتوي على مقادير مختلفة من البوتاسيوم، فانه يتم الحصول على علاقة خط مستقيم عند رسم كمون الراحة (E) بيانياً ضد $\log_{10} ([K_{int}^+]/[K_{ext}^+])$. وعند درجة ١٨°م يساوي الميل تقريباً -٥٨ كما يمكن التنبؤ به من المعادلة ٢-١٩ (شكل ٢-١٩). ولما كان نشاط الاعصاب والعضلات يعتمد على وجود كمون راحة معين، فان من الامور الحاسمة لحياة الحيوان ان يتم بحذر تنظيم مستويات ايونات البوتاسيوم داخل الخلية وخارجها. - وبمعنى آخر فان تركيب السائل بين النسيجي حيوي بالنسبة لحياة الحيوان، كما هي الحال في تركيب الخلايا نفسها.

٢ - ١٩ التركيب العام لخلية عصبية

(The general structure of a nerve cell)

هناك تفاوت لا يستهان به في تركيب الخلايا العصبية (العصبونات) لانواع مختلفة من الحيوانات وحتى في الحيوان نفسه، غير ان الشكل (٣-١٩) يعطي صورة شبه نموذجية لعصبون طرفي في حيوان فقاري. ان الوظيفة الاساسية للعصبون هي نقل الاشارات من احدى نهايتي الخلية الى النهاية الاخرى. وتستقبل الاشارات عادة بواسطة زوائد دقيقة تعرف بالزوائد الشجرية، وتكون هذه الزوائد قريبة من جزء الخلية المحتوي على النواة، كما يحتوي هذا الجزء الرئيسي في الخلية الميتوكوندريونات واجسام تعرف بحبيبات نسل (Nissl granules)، وهذه الاخيرة غنية بـ RNA ويحتوي العصبون النموذجي على امتداد دقيق يعرف بالمحور (axon)، وهو كباقي الخلية، محاط بغشاء بلازمي نموذجي من الليبيد البروتيني. وتختلف المحاور كثيراً في الطول، اذ يبلغ طول بعضها اقل من ملليمتر في حين يمتد بعضها الاخر الى عدة

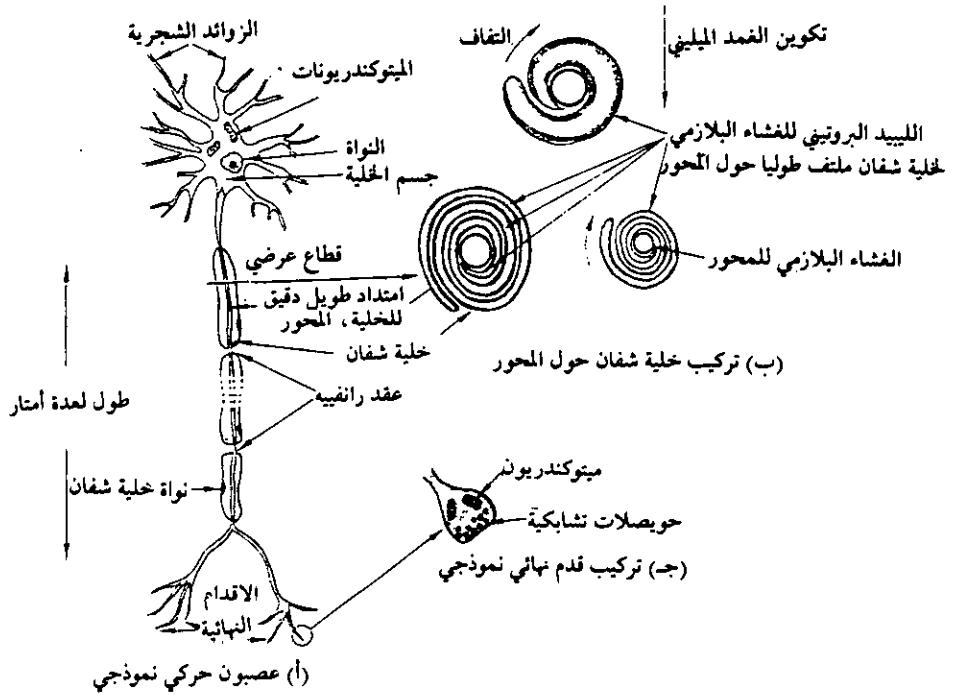
امتار. وينقسم المحور عادة الى فروع دقيقة تنتهي بتراكيب تعرف بالاقدام النهائية (end feet). ولقد اوضح المجهر الالكتروني احتواء هذه الاقدام على الميتوكوندريونات والعديد من الحويصلات التشابكية الصغيرة والتي هي فجوات يبلغ قطرها حوالي ٣٠ نانومتر. وتحتوي هذه الحويصلات على مواد كيميائية ناقلة (chemical transmitters) تنقل الاشارة الى الخلايا المجاورة (الجزء ١٩-٤).



شكل ١٩ - ٢

العلاقة بين كمون الراحة في خلايا العضلات ونسبة $\frac{[K^{+}_{int}]}{[K^{+}_{ext}]}$ عندما تتغير $[K^{+}_{ext}]$ (درجة الحرارة ١٨°م).

ان محور العصبون تركيب دقيق جدا وكثيرا ما يكون محميا ومدعما في الفقاريات باحاطته بخلايا تعرف بخلايا شفان (schwann cells). وتتطور هذه الخلايا في بعض الاعصاب بطريقة ملفته للنظر، حيث تلتف الخلايا حول المحور عدة مرات. ونتيجة لذلك يكون المحور محاطا بطبقات عديدة من الاغشية البلازمية لخلايا شفان (شكل ١٩-٣). وتعرف طبقات اغشية الليبيد البروتيني بشكل اجمالي باسم الغمد الميلييني (myelin sheath) للعصبون. ويعمل الغمد كعازل كهربائي، وفي العادة توصل الاعصاب الميليينية الاشارات بسرعة اكبر من الاعصاب غير الميليينية. بيد ان العصبونات لا تكون مغطاة بالكامل بالغمد، اذ توجد فجوات صغيرة بين خلايا شفان تعرف بعقد رانفیه (nodes of Ranvier). وهنا يتصل المحور مباشرة مع السائل الخلوي الخارجي للحيوان.



شكل ١٩ - ٣

تركيب خلية عصبية

والوصف التالي يعرض لكيفية انتقال الإشارة على طول الخلية العصبية، وسوف نتناول أولا الحالة الأكثر سهولة ظاهريا وهي حالة العصب غير الميليني.

١٩-٣ كمون النشاط لخلية عصبية

(The action potential of a nerve cell)

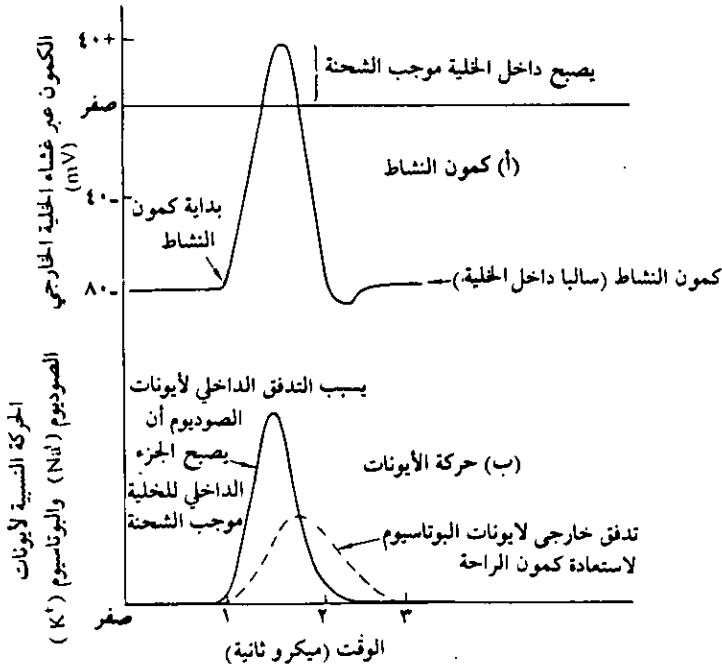
كثيرا ما يقارن انتقال السيالات عبر الاعصاب غير الميلينية بانتقال الاشارات عبر اسلاك نظام التلغراف. ولا يجب الذهاب بعيدا بهذه المقارنة لان الالياف العصبية لا تنصرف وكأنها اسلاك بل وكأنها بطاريات. وبواسطة الآلية الموضحة الجهد عبر جزء مجاور من الغشاء، ونتيجة لهذا فانه يشغل البطارية التالية، وتتكرر العملية عبر الطول الكامل للمحور.

تكون الخلية العصبية، اثناء حالة الراحة، سالبة الشحنة من الداخل (بحوالي ٧٥ الى ٩٠ ملليفولت) بالمقارنة مع محيطها المباشر (الجزء ١٩-١). ان مرور السيال العصبي عبر طول المحور غير الميليني هو موجة سريعة من الاستقطاب موقع معين في المحور، فان الجانب الداخلي للغشاء البلازمي عند تلك النقطة يتغير بسرعة من الشحنة السالبة ليصبح موجبا (بحوالي ٤٠ ملليفولت بالمقارنة مع الجانب الخارجي للغشاء). وتتم عملية اعادة الاستقطاب (repolarization) خلال ٢-٣ ميكرو ثانية، اذ تعود الشحنة السالبة الى داخل الخلية (شكل ١٩-٤، أ). وتخفف سلسلة الحوادث هذه نفس العملية في جزء آخر مجاور عبر المحور وهكذا يرغمل السيال العصبي (غالباً ما يسمى بالشوكة (spike) بسبب مظهره على شاشة الاوسكوب) متقدما باتجاه اسفل الخلية.

يعتمد الكثير من المعلومات الحالية عن انتقال السائل العصبي على العمل الذي قام به أ. ل. هودجكن (A.L. Hodgkin) وأ. ف. هوكسلي (A.F. Huxley) مستخدمين العصبونات الكبيرة في الحبار. ويبدو أن الفرضية التالية تفسر التغيرات الكهربائية المصاحبة لحركة السائل العصبي في هذه المحاور الضخمة، وبإجراء وفي الياف العضلات أيضا (الجزء ٢٠-١).

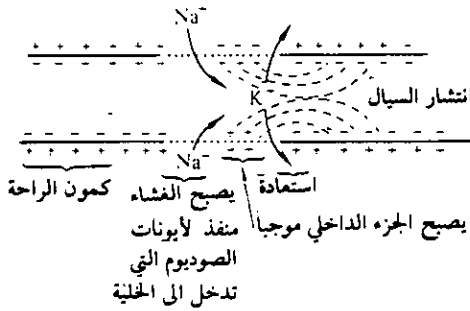
إن تكوين كمون النشاط عند نقطة معينة عبر المحور يسبقه تغيير في نفاذية الغشاء البلازمي لأيونات الصوديوم حوالي $\frac{1}{100}$ من تلك لأيونات البوتاسيوم. ولهذا السبب فإن تأثيرات انتشار أيونات الصوديوم على كمون الراحة غير ذي قيمة، بيد أنه في اللحظة التي يتكون فيها كمون النشاط، تزداد نفاذية الغشاء لأيونات الصوديوم نحو بحوالي ألف مرة. ويؤدي هذا التغير المفاجيء إلى تدفق سريع لأيونات الصوديوم نحو الخلية، وهذا هو سبب التغير في كمون انتشار البوتاسيوم بشكل فعال، فإن كمون النشاط هو كمون انتشار الصوديوم إلى حد كبير. وترتبط قيمة الكمون الخلوي $[Na_{ext}^+]$ الداخلي الموجب عند قمة الشوكة مع تركيز أيونات الصوديوم خارج الخلية $[Na_{int}^+]$ ومع تركيزها داخل الخلية $[Na_{int}^+]$ ومن الناحية الكمية، فإنه يمكن التعبير عن هذه العلاقة أيضا باستعمال معادلة نيرنست مستخدمين هذه المرة تراكيز أيونات الصوديوم:

$$E = \frac{1000 \times 8.3 \times 291}{96500} \ln \frac{[Na_{ext}^+]}{[Na_{int}^+]} = 58 \log_{10} \frac{[Na_{ext}^+]}{[Na_{int}^+]} \quad (٣-١٩)$$



(ج) الأحداث أثناء كمون النشاط

اتجاه انتقال السائل



شكل ١٩ - ٤

كمون النشاط في الخلية العصبية

وفي حالة عصبون الحَبَّار، فان تركيز ايونات الصوديوم في بلازما المحور (axoplasm) يقارب ٥٠ ملليمول / لتر، في حين يحتوي السائل الخلوي الخارجي على ٥٠٠ ملليمول / لتر. لذا فانه يمكن التنبؤ بكمون النشاط من المعادلة (٣-١٩) :

$$E = 58 \log_{10} \frac{500}{50} = 58 \log_{10} 10 = +58 \text{ ملليفولت}$$

ويجب ان نلاحظ ان القيمة النسبية للتركيز الخلوية الداخلية والخارجية لايونات الصوديوم هي عكس تلك لايونات البوتاسيوم (المعادلة ٢-١٩). وهكذا فان دخول ايونات الصوديوم الى الخلايا، يميل الى جعل الجانب الداخلي للغشاء موجب الشحنة (بحوالي ٥٨ ملليفولت) بالنسبة للجانب الخارجي. ان التغير في فرق الجهد (الكمون) من قيمة الراحة البالغة حوالي - ٨٠ الى + ٥٨ ملليفولت او حوالي ١٤٠ ملليفولت يمثل القيمة النظرية القصوى لكمون النشاط. ومن ناحية عملية، فانه لا يمكن الوصول الى القيمة القصوى، لان ايونات البوتاسيوم تبدأ بالانتشار خارج المحور بعد وقت قصير من انتشار ايونات الصوديوم الى الداخل (شكل ١٩-٤، ب). وهذا يعيق جزئيا الكمون (فرق الجهد) الموجب الناتج من الحركة الامامية لايونات الصوديوم، مما يؤدي الى ان يصل الكمون عمليا الى حوالي ٤٠ ملليفولت فقط.

ويمكن التنبؤ من المعادلة (٣-١٩) بانه اذا خفض التركيز الخارجي لايونات الصوديوم عمليا، فان ارتفاع الشوكة (اي قيمة كمون النشاط) سوف ينخفض. وهذا ما يحدث حقيقة في الواقع. ان صحة التنبؤ تعطينا دليلا ساطعا اضافيا على ان الوظيفة الفسيولوجية للنسيج العصبي تعتمد في النهاية على طبيعة الأيونات وتراكيزها

على كل من جانبي الغشاء، وان الغشاء ليس ثابت الخصائص بل انه غشاء قادر على التفاوت في نفاذيته.

يعود فرق الجهد داخل الغشاء الخلوي بسرعة الى مستوى الراحة العادي السالب وبواسطة آلية غير مفهومة تماماً حتى الآن. يفقد غشاء المحور نفاذيته المؤقتة لايونات الصوديوم، ويتم استعادة كمون الراحة بواسطة التدفق الخارجي (الحركة الخارجية) لايونات البوتاسيوم التي تم التطرق اليها سابقا. وغالبا ما يكون هناك تجاوز ضئيل اثناء عملية الاستعادة، ويتخذ الغشاء لفترة خاطفة - شحنة اكبر سالبيه بقليل من شحنة كمون الراحة الحقيقي.

ولقد وجد عمليا ان من اكثر المنبهات فعالية لاحداث كمون نشاط في خلية عصبية مستريحة هو ازالة الاستقطاب جزئيا في الغشاء بمقدار ٢٠ ملليفولت على الاقل (اي انقاص فرق الجهد في الداخل من - ٨٠ الى - ٦٠ ملليفولت على سبيل المثال). ويؤدي هذا بطريقة ما الى زيادة نفاذية الغشاء للبلازمني لايونات الصوديوم. ولقد اقترح بان بعض التغيرات التشكيلية تحدث في غشاء الليبيد البروتيني، لكن ذلك يفتقر الى الدليل القاطع بيد ان من الواضح ان هذا التغير ايا كانت اسسه الفيزيائية، يؤدي الى تدفق داخلي لايونات الصوديوم، ويحفز انتشار كمون النشاط على طول العصب. ان اللااستقطاب الجزئي الذي تقل قيمته عن حوالي ٢٠ ملليفولت لا ينتج كمون نشاط، ويقال عنه بانه اقل من العتبة (threshold). ان مستويات اللااستقطاب فوق العتبة تكون فعالة في حث الاستجابة التي يبدو انها تتبع ظاهرة (الكل او العدم) (all or nothing) - وبمعنى آخر ان يحمل العصبون اشارة او لا يحمل.

ويمكن العثور على دليل الآلية التي ينتقل بها السيال على طول الليف العصبي بحقيقة ان كل كمون نشاط يحدث لا استقطاب جزئي في منطقة الخلية المجاورة له تماما، بحيث تنتقل العملية بشكل تدرجي بواسطة سلسلة من اللااستقطاب المتتالية التي تحدث كمونات نشاط في المناطق المجاورة مباشرة. وفي الواقع فانه عندما يكون جزء من الغشاء متعرضا لكمون غشائي مجاورا لغشاء في حالة الراحة، تنتقل التيارات على طول محور الليف وعبر السائل المحيط. ويؤدي هذا التدفق في التيار الى ازالة الاستقطاب في الغشاء الموجود بحالة الراحة والذي يصبح بدوره نشطا، وهكذا تتدرج الاشارة من احدى نهايتي المحور الى النهاية الاخرى.

ان انتشار السيال العصبي في العصب المليني يشبه ذلك الذي تم وصفه اعلاه، غير انه اكثر تعقيدا بقليل. فالتغيرات الكهربائية شبيهة لتلك في الاعصاب غير الملينية فيما عدا انها تحدث في عقد رانفنيه فقط. وتقفز السيالات من عقدة الى اخرى، ولذلك فان سرعة التوصيل عبر المحاور الملينية اكبر بالمقارنة مع تلك التي تحدث عبر الاعصاب غير الملينية. ان الوقت الذي يستغرقه السيال للرحيل بين العقد لا يكاد يذكر وهو يطابق التوصيل عبر سلك معدني، وفي الواقع، فانه اذا ما شطر المحور في المنطقة بين العقد، فان من الممكن ادخال موصل معدني بين النهايات المشطوبة دون اعاقه انتقال السيال. وهكذا يبدو ان الجزء المليني يعمل وكأنه سلك كهربائي معزول. ولما كانت اعصاب الفقاريات ملينية في احيان كثيرة، فان هذه الاعصاب توصل الاشارات بسرعة اكبر من الاعصاب النموذجية في اللافقاريات.

ان التدفق الداخلي السريع لايونات الصوديوم، الذي يتم عندما يصبح الغشاء اكثر نفاذية لهذه الايونات اثناء تطور كمون النشاط، لا يؤدي على المدى القصير الى زيادة هامة في التركيز الخلوي الداخلي لايونات الصوديوم. وفي الواقع،

فانه عندما ينتقل سيال عصبي منفرد عبر محور، فان ما يقارب 3×10^{-12} غرام ايون من الصوديوم تدخل كل سم² من سطح الخلية. وتفقد كمية ماثلة من البوتاسيوم نتيجة استعادة كمون الراحة (شكل ١٩-٤، ب). ولما كان غرام ايون من الصوديوم يساوي ٢٣ غم فان ما يقارب 69×10^{-12} غرام ايون من الصوديوم فقط تنتقل عبر سم² من الغشاء، وبالتالي، يستطيع المحور ان يحمل مئات السيالات قبل ان يظهر أي تغير يذكر في التركيب الايوني. ومن ناحية اخرى، لا تستطيع العملية الاستمرار الى ما لا نهاية دون تدخل ايصي لاستعادة الوضع، لانه بخلاف ذلك سوف تختفي التدرجات الايونية في نهاية الامر. وفي الواقع، فانه اذا منعت مضخة الصوديوم من العمل، فان هبوطا من هذا القبيل هو ما يلاحظ بالضبط - وبعد انتقال بضعة آلاف من السيالات، لا يستطيع المحور الاستمرار في نقل كمونات النشاط. وبشكل مماثل، فانه اذا ما غمست المحاور في بيئة تحتوي على الليثيوم (lithium) بدلا من الصوديوم، فان التدفق الايوني الداخلي يعمل بشكل طبيعي، غير ان مضخة الصوديوم لا تستطيع ضخ ايونات الليثيوم الى الخارج ثانية، مما يؤدي الى توقف المحور عن العمل في نهاية المطاف.

١٩ - ٤ كيف تنقل الخلية العصبية الرسالة

(How a nerve cell carries a message)

تنقل الخلايا العصبية في الواقع رسائل ذات رموز، وتختلف انواع المعلومات المنقولة تفاوتاً كبيراً. فعلى سبيل المثال، تنقل العصبونات رسائل حول شدة الضوء او اللون من بعض اعضاء الحس، في حين تنقل رسائل حول حدة الصوت وارتفاعه من بعضها الآخر. وبعضها الآخر يحمل معلومات عن الحرارة او الاضرار او طعم الاشياء او الروائح. ويرغم ذلك، فان كمون النشاط الذي ينتشر على طول

العصبونات الملائمة يكون متشابهها جدا في جميع هذه الحالات ، لان انهاء المنبّه في منطقة معينة من الدماغ هو الذي يميز الانواع المختلفة من المعلومات .

ومن الممكن ان نتخيل ان شدة المنبه الذي ينتج اشارة يحملها العصبون هي التي تحدد مقدار كمون النشاط ، غير ان الحال ليست كذلك ، لان كمون النشاط المنقول بواسطة كل خلية عصبية يكاد يكون نفسه في الشكل والمقدار كأي كمون آخر منقول بخلية اخرى . غير ان عدد الاشارات المنقولة في الثانية (أي قيمة ترددها) متغير لدرجة كبيرة . وبصورة عامة ، فانه كلما كانت شدة المنبّه اكبر ، كان انتقال كمونات النشاط عبر العصبون الملائم اكثر .

١٩ - ٥ انتقال السعال العصبي من خلية عصبية الى اخرى

(Transmission of the nervous impulse from one nerve cell to another)

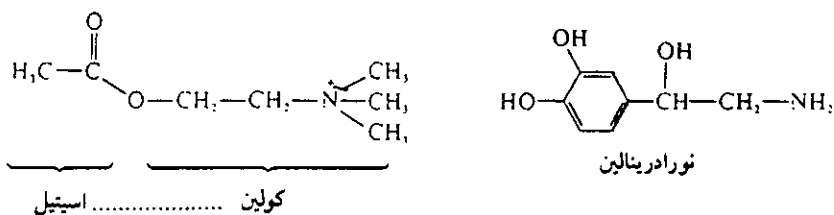
عندما ينتقل كمون النشاط على طول المحور ، فان عليه ان يُنشّط خلية او خلايا اخرى اذا ما اريد له انتاج استجابات لاحقة . ان الوظيفة الاساسية للخلايا العصبية هي نقل المعلومات بين الخلايا الحسية وخلايا الاعضاء التي تنتج الاستجابة الملائمة للمنبه . وتعرف الاخيرة هذه بخلايا الاستجابة (effector cells) وتعدّ خلايا الغدد وخلايا العضلات نوعين رئيسيين منها . ويوضح الشكل (١٩-٥) مخططا مبسطا للترتيب العام للخلايا الحسية والعصبونات وخلايا الاستجابة .

ومن ناحية نظرية ، فان ابسط طريقة لانتقال السعال من الخلية الحسية الى خلية الاستجابة هي من خلال عصبونين ، عصبون داخل (afferent neurone) يحمل الرسالة الى الجهاز العصبي المركزي والدماغ ، وعصبون خارج (efferent

(neurone) يسلمها الى العضلة او الغدة . ويعرف هذا النوع من الانتقال الفعل المنعكس البسيط (simple reflex) بالرغم من ندرة حدوثه في الحيوانات الراقية .

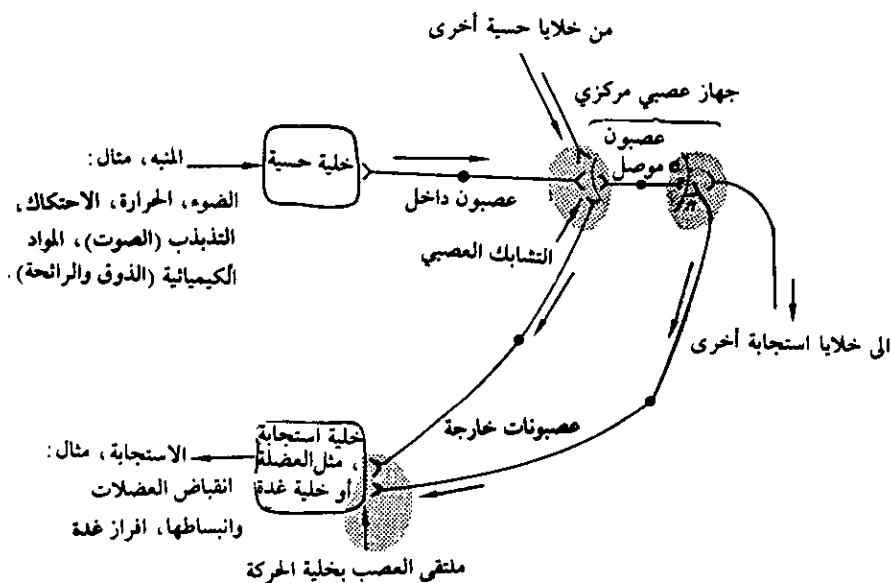
ومن ناحية عملية ، فان واحدا او اعدادا كبيرة من العصبونات الموصلة الوسيطة (intermediate relay neurones) تشارك في عملية الانتقال داخل الجهاز العصبي المركزي . ويُمكن تدخل العصبونات الموصلة المعلومات المتلقاة من العديد من الخلايا الحسية لان تتناسق من اجل انتاج استجابة متزامنة في عدد كبير من خلايا الاستجابة . ان الجهاز العصبي المركزي متطور الى درجات بالغة في التفاوت في مختلف قبائل المملكة الحيوانية ، وذلك تبعا لتعقيد نظام التوصيل العصبي .

وعندما يمر السيل العصبي من عصبون الى العصبون الذي يليه ، او من عصبون الى عضو استجابة فان كمون النشاط لا يقفز ببساطة من خلية واحدة الى الخلية التي تليها . وتعرف الرابطة بين العصبونات الموصلة باسم التشابك العصبي (synapse) . وبالرغم من ان الاقدام النهائية والزوائد الشجرية للخلايا ذات العلاقة تكون متقاربة جدا عند التشابك العصبي ، فانه يوجد فجوة صغيرة بينهما ، اذ يكون الغشاء البلازمي لكل منهما مميّزاً ومنفصلاً . وتحمل الاشارة عادة عبر الفجوة الصغيرة بواسطة افراز مادة ناقلة (chemical transmitter) او وسيط (mediator) من الاقدام النهائية المحددة لنهاية المحور . تنتشر بعد ذلك المادة الناقلة عبر التشابك العصبي لتحث كمون نشاط في العصبون المستقبل . وبشكل مماثل ، ينقل ناقل كيميائي الاشارة عبر الفجوة الضيقة التي تفصل بين العصبون الخارج النهائي والعضلة او اي عضو استجابة آخر يستجيب للمنبّه . وتسمى هذه الفجوة ملتقى العصب بخلية الاستجابة (neuroeffector junction) ، او في الحالة العادية التي تكون فيها العضلة عضو استجابة ، فانها تسمى ملتقى العصب بالخلية العضلية (neuromuscular junction) .



ان الناقلين الرئيسيين للتشابك العصبي وملتقى العصب بخلية الاستجابة هما النورادرينالين والاسيتيل كولين . وتختزن هذه في الحويصلات التشابكية للعصبونات (شكل ١٩-٣) . وتحتوي الفقاريات على نوعين رئيسيين في العصبونات ، الخلايا العصبية الكولينية (cholinergic nerve cells) التي تبدأ إشارة جديدة باطلاق الاسيتيل كولين عند التشابكات العصبية ، والخلايا العصبية الادرينالية (adrenergic nerve cells) التي تفرز النورادرينالين . ويفرز الاسيتيل كولين غالبا عند ملتقى العصب بخلية الحركة . ويمكن النظر الى المواد الناقلة عند ملتقى العصب بخلية الحركة وكأنها هرمونات موضعية لانها تمكن خلية واحدة لان تحث استجابة في خلية اخرى تقع بجانبها .

ان لوجود نوعين مختلفين من المواد الناقلة الكيميائية نتيجة هامة ، لانه كثيرا ما يكون الاسيتيل كولين والنورادرينالين متضادين في عملهما . فعلى سبيل المثال ، تسبب بعض الاعصاب الكولينية نقصا في حجم بؤبؤ العين ، في حين تؤدي بعض الاعصاب الاخرى الادرينالية الى زيادة حجم البؤبؤ . وبشكل مماثل تقل سرعة ضربات القلب بسبب الاسيتيل كولين في حين تزداد بفعل النورادرينالين . ويرتبط الادرينالين ارتباطا وثيقا بالنورادرينالين وهو هرمون تفرزه الغدة الكظرية . ويفرز هذا الهرمون عندما يكون الحيوان في حالة من الخوف او الاثارة ، كما ان العديد من التأثيرات التي يسببها مشابهة لتلك الناتجة عن الاعصاب الادرينالية .



شكل ١٩ - ٥

قوس الفعل المنعكس (تشير الاسهم الى اتجاه حركة السيال . ان عدد العصبونات الموصلة (n) المشتركة متغير لدرجة كبيرة).

الفصل العشرون

الاستثارة العضلية والبصرية

Muscular and Visual Excitation

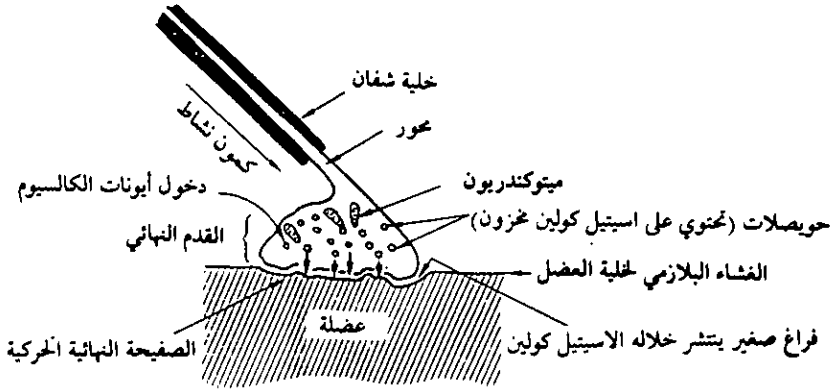
٢٠ - ١ كيف يقوم العصب بإثارة العضلة

(How a nerve stimulates a muscle)

تسيطر العصبونات التي يشكل الأسيتيل كولين (acetylcholine) الناقل الكيميائي لها، سيطرة كبيرة على معظم العضلات الهيكلية في الفقاريات، كالعضلات التي تحرك الأطراف وعظام الظهر والفكين. وتتصل الأقدام النهائية (end feet) للعصبونات اتصالاً وثيقاً بالعضلة في نقاط التشابك العصبي العضلي (neuromuscular junctions). وتسهل تسننات صغيرة عملية اتصال العصبون والعضلة في الصفيحة النهائية الحركية (motor end plate) (شكل ٢٠-١). ولكن، على أي حال، يبقى بينهما فراغ بسيط ينتقل عبره الناقل الكيميائي الوسيط (chemical mediator).

إن الحويصلات الموجودة في الأقدام النهائية ذات قطر يتراوح بين ٣٠ إلى ٤٠ نانومتراً، وتحتوي على الأسيتيل كولين. ويعتقد أنه يتم تكوين الحويصلة في جسم خلية العصبون ثم تنتقل عبر المحور لتصل إلى القدم النهائي.

ويرتبط بحويصلات العصبون الإنزيم الناقل لأستيل الكولين (choline acetyltransferase) الذي يساعد في صنع الأسيتيل كولين من الأسيتيل مرافق إنزيم أ والكولين (أنظر شكل ٢٠-٢).



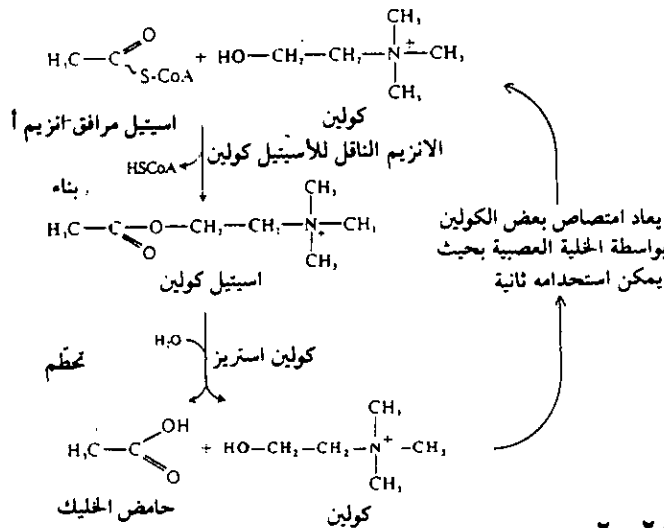
شكل ٢٠ - ١

تركيب نقاط التشابك العصبي العضلي

عندما تصل السيالات العصبية إلى القدم النهائي فإنها تؤدي إلى زيادة تركيز أيونات الكالسيوم في السيتوبلازم المحيط بالحويصلات. ويبدو أن هذا ينتج عن زيادة انتشار أيونات الكالسيوم إلى داخل الخلية من السائل المحيط بها نتيجة للتغيرات، في نفاذية الغشاء البلازمي. يسبب ارتفاع تركيز أيونات الكالسيوم تفرغ بعض الحويصلات للأسيتيل كولين داخل الفراغ العصبي العضلي، حيث ينتشر منها إلى غشاء العضلة. إن كميات ضئيلة جداً من الأسيتيل كولين (حوالي ١٠-١٦ مول) تعتبر كافية لإحداث لاإستقطاب جزئي في غشاء العضلة في منطقة الصفحة النهائية (شكل ٢٠-٣). والنتيجة أنه في هذه المنطقة تنخفض شحنة الغشاء بالنسبة للغشاء المجاور. وفي اللحظة التي تصل فيها كمية كافية من الأسيتيل كولين إلى الصفحة النهائية، منتجة في هذه الصفحة جهداً يعادل نصف كمون الراحة، فإن الصفحة

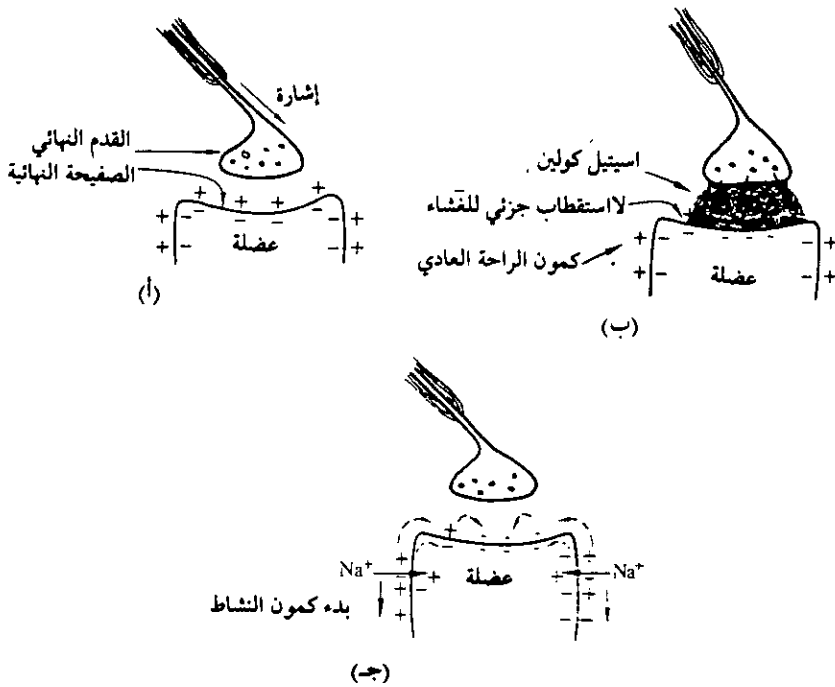
النهائية تنصرف في هذه الحالة كمجمع للإلكترونات (electron sink) ، إذ يندفع إليها تيار الإلكترونات من غشاء العضلة المجاورة. وجريان هذا التيار يجعل الغشاء المجاور منفذاً لأيونات الصوديوم، والتي تنفذ إلى الداخل منتجة كمون نشاط مميز (الجزء ١٩-٣). وهذا يفسر لماذا يؤدي وصول كميات صغيرة متتالية (منفصلة) من الأسيتيل كولين إلى حصول استجابة كلية أو عدم استجابة (an all-or-nothing) في الخلايا العضلية. إذ بمجرد بدء التأثير العكسي لمجمع الإلكترونات، ينتشر التأثير إلى كافة أنحاء الخلية العضلية مؤدياً إلى حدوث عملية الانقباض (الجزء ٢٠-٥).

تحتوي الصفيحة النهائية الحركية على ليبيدات بروتينية (وزنها الجزيئي ٣٢٠٠٠٠) وتقوم هذه بدور مستقبل للأسيتيل كولين، كما تشكل ١٠٪ من الغشاء البلازمي في منطقة التشابك العصبي العضلي. وتتحد المادة المتفاعلة الطبيعية، الأسيتيل كولين، مع المركز النشط منتجة تغيراً في بنية البروتين. وتشير بعض الدلائل إلى أن هذه العملية تحرر الكالسيوم المقيد، وأن أيونات الكالسيوم تسبب بدورها تغيرات في نفاذية الغشاء البلازمي مؤدية إلى حصول لاستقطاب جزئي.



شكل ٢٠ - ٢

بناء الأسيتيل كولين وتحطيمه



شكل ٢٠ - ٣

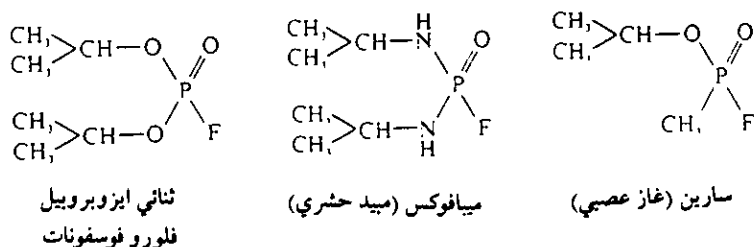
كيف يشير اللااستقطاب الجزئي في الصفيفة النهائية العضلية كمون نشاط في غشاء العضلة. (أ) تصل الإشارة (السيال العصبي) إلى القدم النهائي. تكون قيمة فرق الجهد عبر الغشاء العضلي في منطقة الصفيفة النهائية نفس قيمتها في المناطق الأخرى. (ب) ينتشر الأسيتيل كولين المنطلق من القدم النهائي إلى الصفيفة النهائية. وهو هنا يعمل على تخفيض جهدها. يشار إلى اللااستقطاب الجزئي بالاشارات الأصغر الموجبة والسالبة. (ج) يتغير الجهد العام للغشاء عندما ينخفض جهد الصفيفة النهائية بشكل كاف. تؤدي عملية تعديل الشحنة والهادفة إلى إعادة التوازن إلى تغيير في نفاذيتها لأيونات الصوديوم. يؤدي دخول أيونات الصوديوم إلى تكوين كمون نشاط خاص، حيث يصبح السطح الداخلي للغشاء مشحوناً بشحنة موجبة (شكل ١٩ - ٤).

بإمكان عدة مشتقات رباعية للأمونيوم أن تحل محل الأسيتيل كولين كمادة متفاعلة للبروتين المستقبل. وتحتوي في تركيبها على مجموعة $(CH_3) N^+$. ومن ضمن هذه المشتقات المخدرات الموضوعية : البروكين (procaine) والبنزويل كولين (benzoylcholine) والمادة الفعالة في سم السهم الأمريكي الجنوبي، كيورير (توبوكيوريرين اليميني D- tubocurarine) . وهذا الأخير يشكل معقداً ثابتاً مع المستقبل. وهذا يمنع الأسيتيل كولين من إزالة استقطاب العضلة مما يؤدي الى حصول شلل قاتل. إن المخدرات التي تتدخل في عملية إطلاق الأسيتيل كولين، أو التي تمنع أو تقلد طريقة عمله، ذات أهمية كبيرة في العلوم الطبية.

ولكي يكون ناقل الإشارات الكيميائي فعالاً، يجب إزالته بمجرد أن ينهي واجبه المخصص له، والآن فإن الأمر سيكون مشابهاً في نتائجه لعملية ضغط مستمر على مفتاح مورس (Morse key) في جهاز التلغراف. ويساعد إنزيم الأسيتيل كولين استريز (شكل ٢٠-٢) على التحلل المائي للأسيتيل كولين لتكوين الكولين وحامض الخليك في الصفيحة النهائية في عضلة الحركة. وتصل نسبة هذا الإنزيم إلى ٥٪ من الغشاء البلازمي في الصفيحة النهائية العضلية. هذا وتثبط بعض السموم الفعالة عمل هذا الإنزيم فيتراكم الأسيتيل كولين مؤدياً لحصول انقباض عضلي مستمر.

يثبط ثنائي ايزوبروبيل فلوروفوسفونات (DFP) إنزيم الكولين استريز وإنزيمات تحليل مائي أخرى تضم التربسين (trypsin) والكيমوتربسين (chymotrypsin) . وتستعمل عدة مركبات مشابهة تجارياً كمبيدات حشرية، ومبدأ عملها هو تثبيط إنزيم الكولين استريز. فهي تربط نفسها بسطح الإنزيم بطريقة مشابهة لإرتباط المادة المتفاعلة الطبيعية للإنزيم. ولكن بعد عملية التحليل المائي، يبقى ذلك القسم من الجزيء (المحتوي على ذرة الفوسفور) مرتبطاً بالإنزيم ومفسفراً قسماً من موقعه

الفعال . وتمنع هذه الفسفرة وصول المادة المتفاعلة الطبيعية مما يؤدي إلى موت الكائن الحي نتيجة تراكم الأسيتيل كولين . وتتصرف بطريقة مشابهة غازات الأعصاب مثل التابون (tabun) والساارين (sarin) والمصممة لتستخدم في الحرب الكيميائية :



٢٠ - ٢ تركيب العضلة (Structure of muscle)

تقدّم العضلة مثلاً جيداً للترابط الوثيق بين تركيب الخلايا ووظيفتها . وتصنف العضلة الى نوعين أساسيين . العضلة المخططة (striated muscle) وتحتوي على أشرطة مميزة تظهر عند النظر اليها تحت المجهر . وهذا النوع من العضلات مسؤول عن الحركة الهيكلية في الفقاريات . وفي اللافقاريات تظهر الأشرطة في العضلات التي تقوم بعملها بسرعة كبيرة مثل تلك التي تحرك أجنحة الحشرات . أما العضلة غير المخططة أو الملساء (unstriated or smooth muscle) والتي توجد في معظم قبائل المملكة الحيوانية فلن نناقشها هنا لأنها لم تدرس حتى الآن بالدرجة نفسها التي درست فيها العضلة المخططة . وكما يوضح إسمها ، فهي تفتقد المظهر المميز للعضلة المخططة . وتشارك العضلة غير المخططة في الفقاريات في النشاطات اللاإرادية مثل حركة عضلات الجهاز الهضمي والانقباض في جدران الأوعية الدموية .

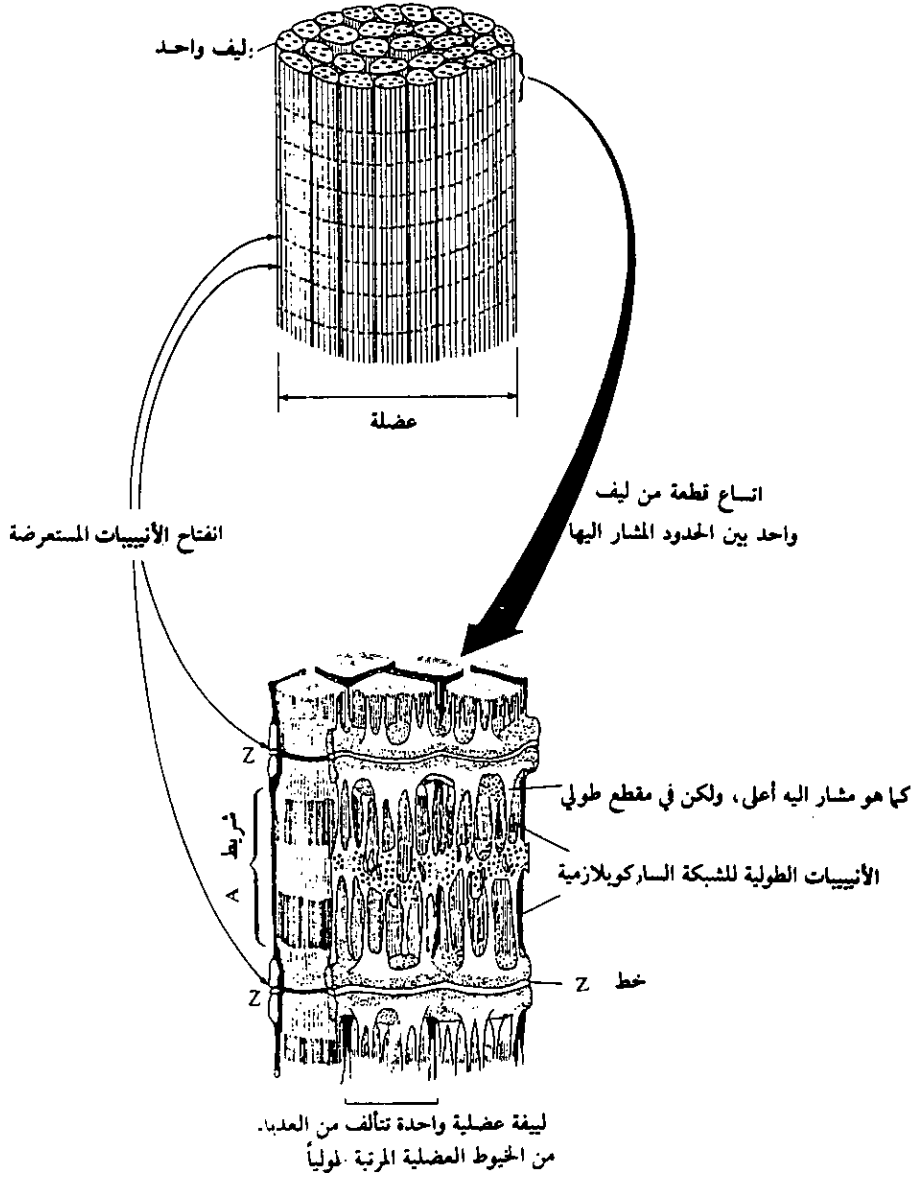
تتكوّن العضلة المخططة من حزم من الألياف المنفردة يقارب سمكها ٥٠ ميكرومترًا ، ويتراوح طولها بين ١ ملم و ١٠ سم أو أكثر . ويكون اتجاهها بشكل عام

في الاتجاه الطولي للعضلة. إن التركيب الخلوي للليفة غير محدد تماماً، لأن كل ليفة تتكون من عدة خلايا متلاصقة بغير حدود واضحة بينها. وهكذا تظهر الليفة وكأنها خلية واحدة طويلة جداً وعديدة الأنوية. وما غشاء الليفة العضلية (sarcolemma) إلا الغشاء البلازمي المشترك لعدة خلايا. ويظهر الغشاء مثقباً طويلاً، وعلى مسافات منتظمة، بفجوات صغيرة، وهذه الفجوات هي الفتحات الخارجية لجهاز مستعرض من القنوات الأنوية الموجودة في الليفة. يدخل هذا الجهاز في عملية السيطرة على الانقباض العضلي (الجزء ٢٠-٥). وينتج عن اندماج هذه الخلايا تكوين مدمج خلوي (syncytium) وظيفي يمكن من تحقيق استجابة متزامنة عندما تنقبض العضلة.

للخلية العضلية تركيب معقد جداً. وأحد أبرز مظاهره وجود جهاز واسع من (الليفات العضلية myofibrils). ويحدها العديد من الميتوكوندريونات وأغشية شبكة اندوبلازمية ملساء ومتخصصة تعرف بالشبكة الساركوبلازمية (sarcoplasmic reticulum). ويبلغ سمك الليفة العضلية حوالي ميكرون واحد. ويعكس تركيبها ترتيب الجزيئات المشتركة وتوجيهها في عملية الانقباض العضلي (شكل ٢٠-٤).

وتحت المجهر الضوئي، تظهر الليفات العضلية وجود أشرطة متميزة تتطابق في الألياف المتجاورة. والشريطان الرئيسيان هما: الشريط الأعرض، شريط A القاتم (dark band) والمتكوّن بشكل أساسي من الميوسين (myosin)، والشريط الأرفع، شريط I المضيء (light band) والذي يحتوي على الأكتين (actin) (الشكلان ٢٠-٤ و ٢٠-٥). وترمز الأحرف التي تبدأ بها أسماء هذه الأشرطة إلى المناطق المتباينة الخواص للضوء المستقطب (anisotropic) والمناطق المتجانسة الخواص للضوء المستقطب (isotropic). وتدل هذه التسميات على كون المنطقة تقوم بعملية انكسار مزدوجة أم لا.

يمكن اعتبار أن الوحدة الوظيفية الصغرى للليفة العضلية تقع بين شريطي Z ، اللذين يقع كل منهما في مركز شريط I . ويتصل بكل شريط Z عدة خيوط رفيعة يبلغ قطرها حوالي ١٠ ميكرون (شكل ٢٠-٥، أ) . وقد كشف الفحص بالمجهر



شكل ٢٠ - ٤
ترتيب العضلة المخططة (مبسّط)

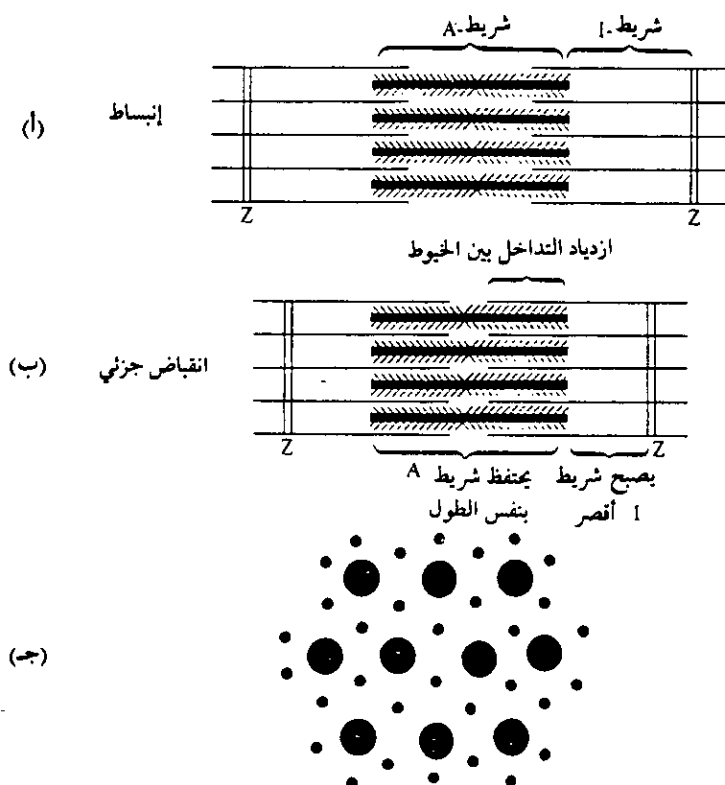
الالكتروني أنه عند انقباض العضلة تنزلق هذه الخيوط الرفيعة بين الخيوط السميكة. وهكذا يقصر طول كل من شريطي I في حين يحتفظ شريط A بنفس طوله (شكل ٢٠-٥، ب).

يجدر ملاحظة أن شريط I يحتوي على خيوط رفيعة فقط بينما يحتوي شريط A على كلا النوعين. وعندما تنبسط العضلة، يمكن أن يحصل عكس هذه العملية الإنزلاقية، فتسحب الخيوط الرفيعة من بين الخيوط المركزية السميكة. ولا يمكن أن يحصل الإنقباض العضلي إلا في حالة حصول تداخل (overlap) بين الخيوط السميكة والرفيعة. وهكذا، يظهر واضحاً أن هذه العملية عبارة عن تفاعل بين نوعي الخيوط. وتحفظ الخيوط بطولها الأساسي أثناء عملية الإنقباض، إلا أن درجة التداخل تزداد فقط. ومن المقارنات المفيدة أن نتصور أن التفاعل بين نوعي الخيوط هو شكل من أشكال جهاز راخت (ratchet device). وفي الواقع فإن عدد الخيوط الرفيعة يعادل ضعف عدد الخيوط السميكة. وفي مقطع عرضي تظهر الخيوط السميكة مرتبة على هيئة شكل سداسي. وفي منطقة التداخل تحاط كل منها بستة خيوط رفيعة (الشكل ٢٠-٥، ج).

٢٠-٣ بروتينات الخيوط السميكة والرفيعة

(Proteins of the thick and thin filaments)

إن تكوين أفكار حديثة عن كيفية إنزلاق الخيوط وتداخلها، يتطلب فهماً للهندسة البنائية للجزيئات. تتركب الخيوط السميكة بشكل رئيسي من بروتين الميوسين، والذي يمثل من ٥٥٪ إلى ٦٠٪ من وزن اللييفة العضلية. ويبلغ طول جزيء الميوسين حوالي ١٤٠ نانومتراً، ووزنه الجزيئي ٥٠٠,٠٠٠ دالتون (شكل ٢٠-٦، ج)، ويتركب من رأس كروي وذيل عصوي طويل يتألف من لولبين



شكل ٢٠ - ٥

(أوب) الموقع النسبي لكل من الخيوط السميكة والرفيعة في جزء قصير من اللييفة العضلية أثناء الإنقباض.

(ج) مقطع عرضي يظهر ترتيب الخيوط في منطقة التداخل.

لاحظ أن كل خيط سميك يكون محاطاً بستة خيوط رفيعة.

شريط I ، خيوط رفيعة من الأكتين.

شريط A ، خيوط سميكة من الميوسين ومقادير مختلفة من الأكتين.

متميزين على الشكل ألفا (شكل ٨-٣) يلتف أحدهما حول الآخر ليشكلا لولباً مزدوجاً. ويحتوي الرأس على كل من الإنزيم المحلل لجزء ATP (ATPase) ومركب

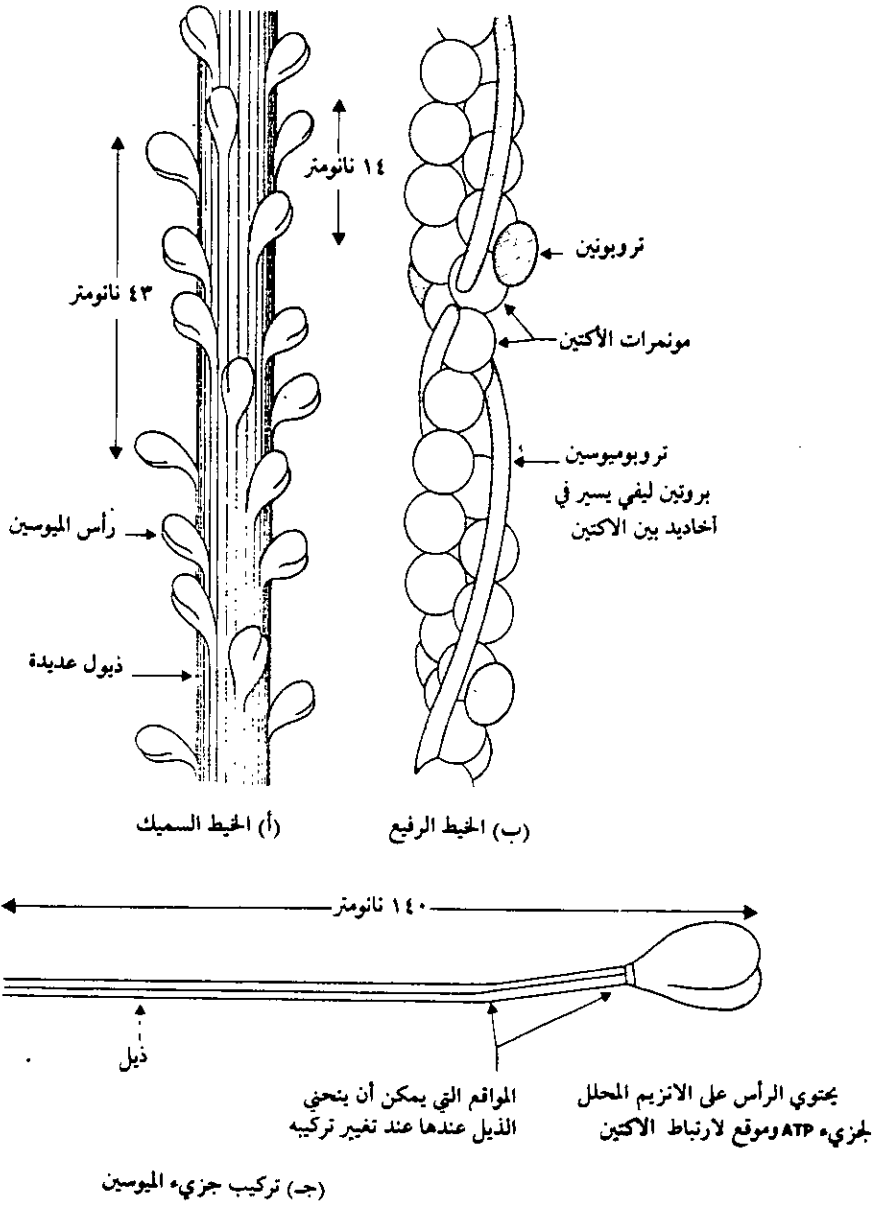
يمكن أن يرتبط بالأكتين، وهو البروتين الرئيسي في الخيوط الرفيعة. وتعاني منطقة واحدة على الأقل من مناطق الميوسين من تغير في تركيبها الجزيئي أثناء عملية الانقباض.

تتأسسك جزيئات الميوسين ببعضها بقوة في الخيوط السميكة. ويتركب كل من هذه الخيوط السميكة من ساق رئيسية مركبة أساساً من الذبول بينما تكون الرؤوس مندفعه خارج الساق (شكل ٢٠-٦). وفي العضلة المنقبضة تندفع الرؤوس للخارج بمقدار اكبر منه في حالة العضلة المنبسطة. ولهذا الاختلاف في الوضع علاقة بالتغير التركيبي المذكور سابقاً. تترتب الرؤوس المندفعة حول الساق بأسلوب لولبي منتظم، وتكون المسافة بين الرؤوس حوالي ١٤ نانومتراً (شكل ٢٠-٦، أ).

إنّ الاكتين هو البروتين الرئيسي في الخيوط الرفيعة، ويمثل حوالي ٢٠٪ من وزن اللييفة العضلية. وعندما يتم بناؤه في البداية في رايبوسومات الخلية التي ستصبح خلية عضلية، يكون الاكتين على شكل بروتين كروي (الوزن الجزيئي ٤٢٠٠٠) ليلبلغ قطره ٥ ر ميكرون. هذا هو شكل المونمر للأكتين والذي يتكون منه الاكتين المبلمر في الخلية. وأثناء تطور الخلية تتحد المونمرات لتكوين لولب مزدوج يحتوي على سبعة أزواج من المونمرات في كل دورة (شكل ٢٠-٦، ب) وتتطلب عملية تغير البلمرة المؤدية إلى تكوين هذا البناء وجود ATP.

(مونمرات الاكتين) + (ATP) → (مونمرات الاكتين - ADP) + (فوسفات غير عضوي)

وبالنتيجة، فإن كل وحدة مونمرية في الخيوط الرفيعة تحتوي على جزء ADP يرتبط بها إرتباطاً وثيقاً (يجب عدم الخلط بينه وبين $\frac{ATP}{ADP}$) المشارك في عملية الانقباض في الجزء (٢٠-٤).



شكل ٢٠-٦

تمثيل تخطيطي لتركيب (أ) الخيوط السميكة، (ب) الخيوط الرفيعة، (ج) جزئي ميوسين منفرد.

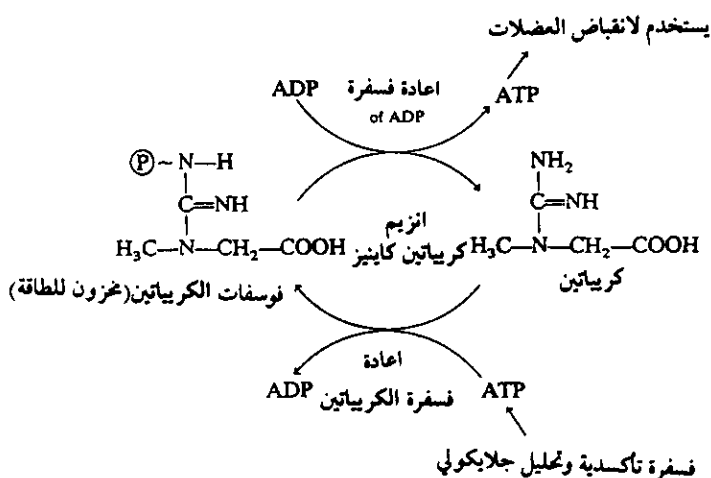
هناك بروتينان آخران في الخيوط الرفيعة لكنهما يمثلان أقل من ١٠٪ من وزن اللييفة العضلية. وأحد هذين البروتينين، التروبوميوسين، يأخذ مكانه بسهولة في شق موجود في اللولب الاكتيني الكبير (شكل ٢٠-٦، ب). والتروبوميوسين (الوزن الجزيئي ٦٨٠٠٠) ليفي الشكل طوله حوالي ١٤ نانومتراً ويتكون من لولين من نوع ألفا ملتفين حول بعضهما. والبروتين الآخر هو التروبونين وهو كروي ووزنه الجزيئي ٨٦٠٠٠، ويترتب بشكل منتظم على طول الخيوط الرفيعة. ويوجد جزيئان منه مقابل كل سبعة أزواج من مونمرات الأكتين. ويتركب من ثلاث وحدات جزئية تعرف بالتروبونين C و I و T، ولكل منها صفة ربط خاصة تلعب دوراً هاماً في تنظيم عملية الانقباض:

يرتبط تروبونين C بالكالسيوم
يرتبط تروبونين I بأكتين الشريط I
يرتبط تروبونين T بالتروبوميوسين

٢٠ - ٤ كيمياء الانقباض العضلي

(The chemistry of muscular contraction)

الانقباض العضلي عملية مستهلكة للطاقة، تسيرها طاقة مصدرها جزيئات ATP. وفي العضلات الهيكلية للفقاريات يعاد فسفرة ADP المتكون نتيجة هذه العملية لتكوين ATP ثانية. ويعمل إنزيم الكرياتين كاتيناز (ceatine kinase) كعامل مساعد لنقل الفوسفات من مخزن الطاقة المعروف بإسم فوسفات الكرياتين. وفي بعض اللافقاريات (مثل الرخويات والمفصليات) يحل فوسفات الأرجينين محل فوسفات الكرياتين، لكن فيما عدا ذلك فالعمليتان متشابهتان.



ولقد تم خارج جسم الكائن الحي (*in vitro*) إيضاح أن الأكتين والميوسين يتحدان ليعطيا معقدًا يعرف بالأكتينوميوسين (actinomyosin). ويعتقد بأن هذا المركب أساس تكوين الجسور بين نوعي الخيوط أثناء عملية الانقباض (شكل ٥-٢٠). ويتحول ATP إلى ADP وفوسفات غير عضوي أثناء عملية الانقباض. ويقوم الميوسين الجزيئي بحفز عملية التحلل هذه.

يتوجب على كل فرضية تهدف إلى تفسير آلية الانقباض العضلي أن تأخذ النقاط التالية بعين الاعتبار:

- ١- كيفية بدء العملية بواسطة أيونات الكالسيوم.
- ٢- كيفية تكون الروابط العرضية بين الأكتين والميوسين.
- ٣- الطريقة التي يتم بها تسخير طاقة جزيئات ATP للسماح بالحركة الإنزلاقية.
- ٤- كيفية انشقاق الروابط العرضية بعد تكوينها لتكون جاهزة لحركة انزلاقية جديدة.

ولكي تكون الفرضية مفيدة يجب أن تكون - بالإضافة إلى ذلك - مثيرة، وأن تكون قابلة للاختبار التجريبي .

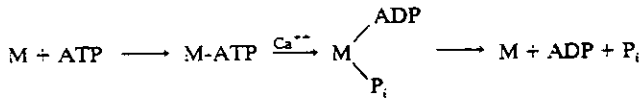
تنتشر حالياً عدة فرضيات تتعلق بعملية الإنقباض العضلي، ويعتمد معظمها على الملاحظات التجريبية الواسعة التي قام بها أ. ف هكسلي (A.F. Huxley) . ولا توجد نظرية محدّدة وأنا سنقدم الآن عرضاً عاماً للإفكار الرئيسية الشائعة .

إن تغير تركيز أيونات الكالسيوم في السائل المحيط بالخيوط الرفيعة والسميكة يعدّ العامل الرئيسي الذي يساعد في السيطرة على آلية الانقباض . والسؤال الآن لماذا يحدث هذا التغير في التركيز عندما تصل إشارة عصبية؟ سنناقش هذا السؤال في الجزء (٢٠-٥) . وفي الحقيقة فإن أيونات الكالسيوم تساعد على تكوين الروابط بين الميوسين والأكتين، مما يؤدي إلى حدوث تغيرات في تركيب جزيئات الميوسين منتجاً القوة التي تضغط الخيوط الرفيعة على طول الخيوط السميكة . وهذا يدفعها للانزلاق بشكل أكبر وأعمق في شريط A . ومن أجل وصف مجرى هذه العملية سنأخذ بعين الاعتبار جزيئاً واحداً من الميوسين في خيط سميكة . لكن هذه العملية تحصل عدة آلاف من المرات لكل مقطع من اللييفة العضلية .

وفي العضلة المتمددة (المنبسطة) يكون تركيز أيونات الكالسيوم في السائل الذي يغمر الخيوط منخفضاً (أقل من ١٠^{-٦} مول / لتر) . ولا يوجد روابط بين الأكتين والميوسين (شكل ٢٠-٧، أ) . ويكون الميوسين في هذا الطور غير قادر على التفاعل مع الأكتين لتكوين رابطة أكتين - ميوسين، لأنّ تكوين مونمرات الأكتين يؤدي إلى حجب مواقعها الفعّالة . والسبب في هذا هو أن التروبونين، وبغياض كميات ملائمة من أيونات الكالسيوم، يقوم بتوجيه التروبوميوسين الموجود في الأخدود بين مونمرات

الأكتين بحيث تصبح مواقع ربط الميوسين غير قادرة على العمل لتكوين جذور مستعرضة مع الميوسين .

إن جزيء ATP ، وربما عندما يكون على شكل معقد (Mg- ATP) هو المصدر المباشر للطاقة اللازمة للإنقباض إذ يرتبط بالجزء المحتوي على الانزيم المحلل لـ ATP (ATP ase) والموجود في رأس الميوسين . ويجب التنبيه على أن هذا الانزيم يختلف (على ما يعتقد) عن معظم أنواع الإنزيمات الأخرى المحللة لـ ATP ، كتلك المتعلقة بمضخات الصوديوم أو الكالسيوم (الأجزاء ٧-١٦ و ٢٠-٥) . ويمكن الاختلاف في أن عملية التحليل المائي لجزيء ATP لا تؤدي إلى إنتاج مباشر لجزيء ADP طليق . بالإضافة إلى ذلك فإن عملية انشطار جزيء ATP تتطلب وجود أيونات الكالسيوم . إن دراسات الطاقة المتعلقة بتفاعل إنزيم ATPase تدل على أن جزيء ATP يتحد أولاً مع الميوسين (M) ، ثم ، وبوجود أيونات الكالسيوم ، تحدث عملية التحليل المائي بشكل يؤدي إلى بقاء النواتج مرتبطة مع الميوسين ، ولا تنطلق إلا في مرحلة متأخرة :



ويعتقد العديد من العلماء ، أن تكوين معقد الميوسين و ADP والفسفات غير العضوي (M-ADP-P_i) يصاحبه تغيرات هامة في الروابط المشتركة ، أو في روابط سلاسل ذيل الميوسين (شكل ٢٠-٧) . وهكذا فإن الطاقة الناتجة عن انشقاق جزيء ATP لا تضيع ولكنها تخزن مؤقتاً عن طريق الترتيب النسبي لجزيئات الميوسين . والشكل (٢٠-٧) يمثل تنشيط الذيل بالإشارة « ~ » لكن طبيعة التنشيط غير معروفة بشكل دقيق .

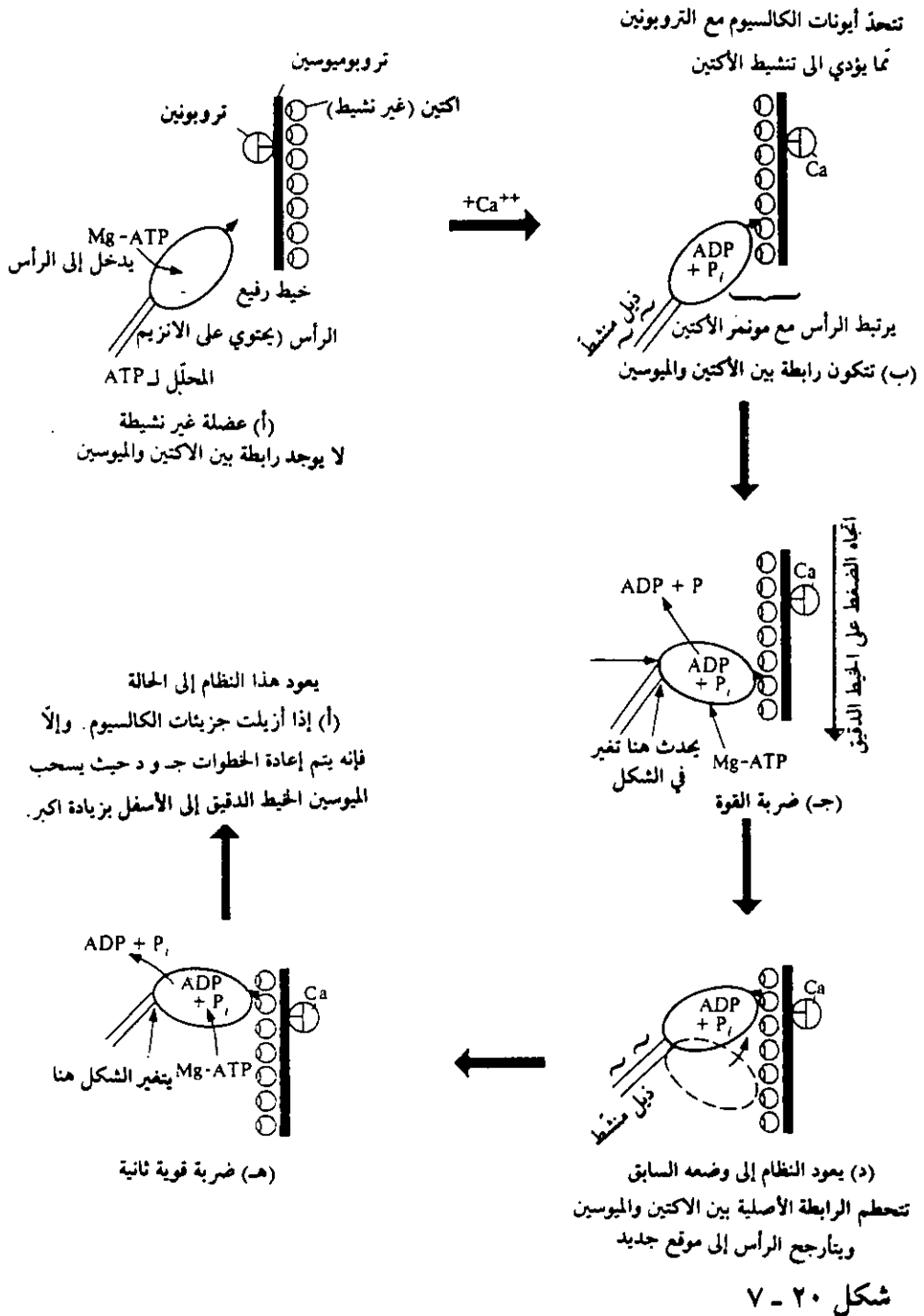
وفي المرحلة الموضحة في الشكل (٢٠-٧، أ) يكون الميوسين قد أحاط بجزيء ATP ، أما النظام المحتوي لهذا الميوسين ، بالإضافة الى الخيط الرفيع غير الفعّال فيمكن اعتباره مثل بندقية مشحونة في إنتظار حركة سحب الزناد . والقسم الأول من عملية «سحب الزناد» هذه ينتج عن تأثير أيونات الكالسيوم والتي تقوم بما يلي :

- (أ) تنشيط جزيئات الإنزيم المحلّل لـ ATP (ATPase) الموجود في رأس الميوسين ،
تأ يؤدي إلى التحليل المائي لجزيء ATP .
(ب) تسبّب تغييراً ألوستيريا (allosteric) في توزيع البروتين في الخيط الرفيع .

وتتم هذه الأحداث عندما يزيد تركيز أيونات الكالسيوم إلى حوالي ١٠^{-٦} مول / لتر (الجزء ٢٠-٥) . وتأخذ الوحدة الجزيئية في الخيط الرفيع (تروبونين C) أيوني كالسيوم وأثناء ذلك تحدث تغيرات تركيبية في الوحدتين الجزيئيتين الأخرين I و T .

إنّ التغير في وحدة التروبونين C الجزيئية يجعل التروبوميوسين يتدحرج في أخطوئه بين مونمرات الأكتين . إنّ هذا التغير في الموضع ، بالإضافة الى التأثير المباشر لوحدة التروبونين I الجزيئية الرابطة للأكتين ، يؤدي نوعاً ما إلى تغير في توجيه مواقع الربط للميوسين على مونمرات الأكتين . ونتيجة لذلك فإنها تصبح الآن جاهزة لتكوين روابط بين الخيوط مما يؤدي إلى تشكيل رابطة بين المواقع المتميزة احداها على مونمرأكتين محلي والآخر على رأس الميوسين .

كل شيء جاهز الآن «لسحب الزناد» . إنّ الطاقة المشتقة في الأصل من ATP (ولكنها مخزونة الآن في ذيل الميوسين) تسخر لإنتاج تغير جذري في توجيه رأس الميوسين الذي يدور بزاوية ٤٥° . وأثناء ذلك يولّد ضربة القوة (power stroke)



آلية جزيئية مقترحة للانقباض العضلي (لم ترسم التركيبات حسب مقياس معين).

اللازمة لإنزلاق الحبيوط في اتجاهات متعارضة بالنسبة لبعضها (شكل ٧-٢٠، ج). وهكذا تكون الطاقة الناتجة عن التحليل المائي لجزيء ATP قد تحولت إلى طاقة حركية.

وفي المرحلة التالية يترك جزيء ADP والفوسفات غير العضوي رأس الميوسين، ويستبدلان بشحنة جديدة من المغنسيوم - ATP (Mg-ATP) (المرحلة الواقعة بين شكلي ٧-٢٠، ج و ٧-٢٠، د) الذي يتحلل مائياً على الفور لإنتاج ADP وفوسفات غير عضوي تلك التي ترتبط ارتباطاً مؤقتاً بالرأس كما في السابق. وفي هذه المرة، على أية حال، فإن الطاقة المشتقة من عملية التحليل المائي لا تقوم بتنشيط الذيل فحسب، وإنما تحدث انقساماً لرابطة الأكتينوميوسين مع إستعادة التوجيه للرأس. وبوجود تركيز عالٍ لأيونات الكالسيوم، فإن تكرار حدوث العملية المشار إليها في شكل ٧-٢٠ (ب إلى هـ) يؤدي إلى حدوث عملية انقباض مستمرة حتى تصل إلى القيمة العظمى للانقباض. وأخيراً يحدث انبساط العضلة عندما ينخفض تركيز الكالسيوم، ويتم إستعادة بروتين العضلة لحالتها غير النشيطة كما هو موضح في الشكل (٧-٢٠، أ).

٥-٢٠ إقتران الاستثارة والانقباض

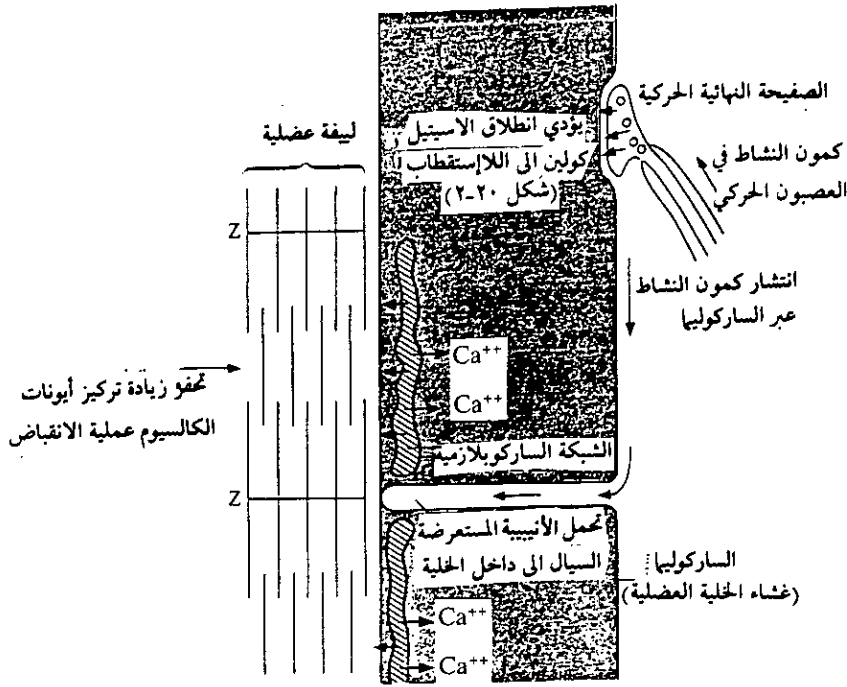
(Excitation - contraction coupling)

من الواضح الآن أن تركيز أيونات الكالسيوم في السائل المحيط بالليف العضلية يمارس سيطرة كبيرة على آلية الانقباض. وعند تمدد العضلة، فإن تركيز أيونات الكالسيوم ينخفض حتى 10^{-7} مول / لتر، وهذه الزيادة في التركيز هي التي تؤدي إلى تنشيط التروبونين والميوسين وإنزيم ATPase. وفي الوقت نفسه تحدث

أيونات الكالسيوم تنشطاً في إنزيم الجلايكوجين فوسفوريليز حافزة بذلك عملية التحليل الجلايكولي، وانتاج ATP لتموين الطاقة اللازمة لعملية الانقباض. وفي البداية يصل حافز الانقباض إلى العضلة عن طريق لاستقطاب الصفيحة النهائية العضلية (الجزء ٢٠-١) وهذا يعيدنا إلى نظام السيطرة الدقيقة والذي ينقل موجة كمون النشاط من غشاء الليفة العضلية إلى اللييفات العضلية.

إنه لأمر أساسي أن تعمل جميع اللييفات العضلية القريبة من بعضها بشكل متناسق، فهي إذا لم تنقبض معاً في نفس الوقت، فإنها قد تؤدي إلى حصول نظام غير نشط تقوم خلاله الألياف المتجاورة بتمزيق بعضها. وتدل القياسات الكهروفيزيائية على أن السيل العصبي الذي يؤدي إلى حصول الانقباض يمر عبر غشاء الليفة العضلية إلى داخل الليفة العضلية بسرعة تقارب ٥ متر/ الثانية، ولا يمكن لهذه السرعة العالية في نقل السيل إلا أن تتم عن طريق نوع معين من السيلات الكهربائية. وتدل الظواهر على أن انتقال السيل من غشاء الليفة العضلية إلى داخل الخلايا عن طريق موجة كمون النشاط والتي تمر على طول الأنبيبات المستعرضة، وهي عبارة عن أنبيبات رفيعة يبلغ قطرها ٢٠ نانومتراً، ولها فتحات إلى خارج الخلايا، ويعتقد أن كمون النشاط يمر عبرها ليصل إلى اللييفات العضلية (شكل ٢٠-٨). وتثير هذه العملية بدورها إستجابة في الشبكة الساركوبلازمية. وهذه الشبكة هي شكل متخصص من شبكة اندوبلازمية ملساء مكوّنة من أنبيبات ملتصقة بسطح اللييفات.

وفي العضلة المنبسطة، تحتوي التجويفات في الشبكة الساركوبلازمية على أيونات كالسيوم يبلغ تركيزها حوالي ١٠^٥ من المرات بقدر تركيزها في السائل المحيط - وهو نفس السائل الذي يغمر الخيوط السميكة والرفيعة. ويؤدي وصول كمون



شكل ٢٠ - ٨
أساسيات اقتران الاستثارة بالانقباض

النشاط من الأنبيبات المستعرضة إلى حصول فيضان سريع لأيونات الكالسيوم من الشبكة إلى السائل المحيط، وهذا يحفز عملية الانقباض.

عندما تتوقف الإشارة الكهربائية في الخلية العصبية تبدأ من جديد حالة الإسترخاء (الانقباض) فيتوقف الانقباض العضلي في هذا الطور، وتضخ الشبكة معظم أيونات الكالسيوم ثانية من السيتوسول إلى داخل أنبيباتها. ويتم هذا بواسطة مضخة كالسيوم، وهي نظام يشبه ظاهرياً مضخة الصوديوم (الجزء ١٧-٦) ويستعمل

جزئان من ATP لنقل كل من أيونات الكالسيوم . ومن الواضح أن عملية الإنسباط العضلي (وكذلك عملية الانقباض) يرافقها استهلاك مقدار هام من الطاقة .

٢٠ - ٦ تركيب ووظيفة الخلية العصوية في العين

(Structure and function of the rod cell of the eye) .

يعتمد انتقال كل من الإشارة واستجابة العضلة بطريقة معينة على مدى قابلية الخلية للاستثارة . وفي هذا الجزء الأخير سنركز على نوع من الخلايا الحسية ذلك الذي يؤدي الى تكوين سيالات عصبية نتيجة لاستثارته الغريبة من قبل الضوء .

إن من بين الأنواع العديدة للخلايا الحسية الموجودة في الحيوانات الراقية ، خلايا تعرف بالخلايا العصوية في الشبكية ، وهي الطبقة الحساسة للضوء في عيون الفقاريات ، وقد تمت دراستها بشكل كامل . وتصطف ملايين منها الواحدة بجانب الأخرى ، مكوّنة نظاماً مستقبلاً للصورة ذا حساسية عالية . وتمتاز هذه الخلايا ببناء متميز جداً (شكل ٢٠-٩) . وما يسمّى بالقطعة الخارجية يحتوي على حوالي ٥٠٠ طبقة من الليبيد البروتيني مرتبة فوق بعضها مثل كومة من قطع النقود . وعند فحصها بالمجهر الإلكتروني فإنّ كلاً منها يتكون من كيس منبسط يحتوي على طبقة خارجية من البروتين سمكها ٣ نانومتر ، تحيط بطبقة أو عدة طبقات من الدهن سمكها حوالي ٧ نانومتر . ويلاحظ أنّ هذا النظام المعقد من أغشية الليبيدات البروتينية ، والتي يساوي سمكها ١٣ نانومتر ، يعتبر أسمك نوعاً ما من الغشاء الليبيدي البروتيني المعياري . ولقد أظهرت دراسات حديثة أن غشاء الكيس يحتوي على ٤٠٪ من الدهن وحوالي ٦٠٪ من البروتين نصفها من البروتين الحساس للضوء يسمّى رودوبسين (rhodopsin) (الوزن الجزيئي ٢٨٠٠٠) .

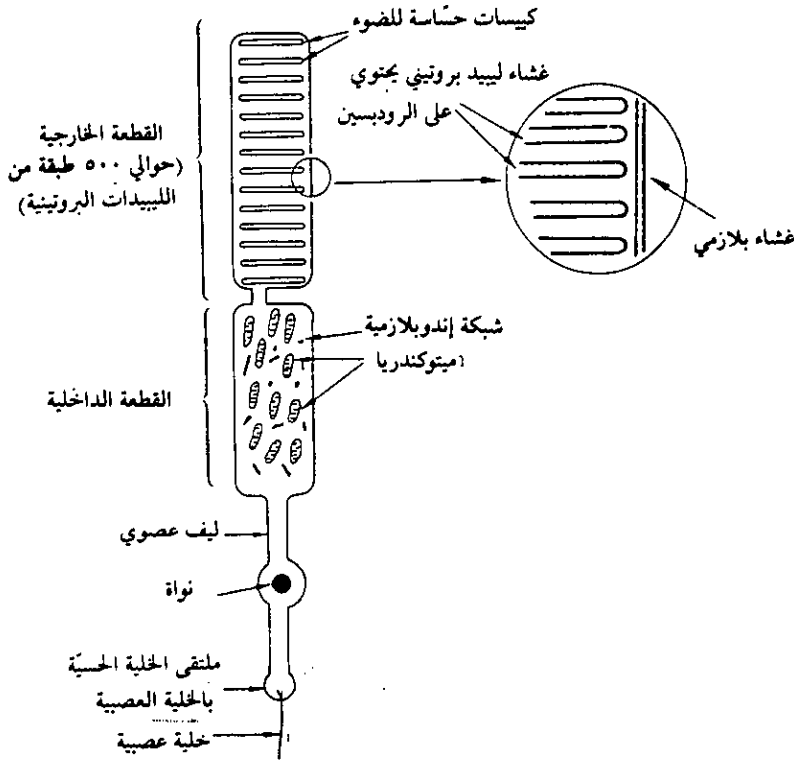
تحتوي القطعة الداخلية في الخلية العصبية على عدة ميتوكوندريونات طويلة ورفيعة. ويحتمل أنها تزود الطاقة اللازمة لتحريك سلسلة الأحداث غير الواضحة تماماً حتى الآن. والتي تؤدي إلى إنتاج كمون نشاط في الخلية العصبية المقبلة (afferent) وذلك عندما يسقط الضوء على الصبغة الموجودة في القطعة الخارجية من الخلية العصبية. وسيظهر الشكل التالي أن ملتقى الخلية الحسية بالخلية العصبية يقع ضمن قاعدة الخلية العصبية.

إنّ الرودسبين بروتين أرجواني اللون يتكون من أبوبروتين (apoprotein) يعرف بإسم الأوبسين (opsin)، مقترن مع جزء ملحق يدعى ١١-سس - رتينين (11-cis-retinene). ويعتبر هذا الأخير المادة المتفاعلة الأولى في عملية الإبصار. ويرتبط ارتباطاً وثيقاً بالكاروتينيدات (صبغة بيتا كاروتين في الشكل ١٤-١٢) التي يدخل كثير منها في تفاعلات كيميائية ضوئية أخرى. والكاروتين نفسه صبغة موجودة في البلاستيدات الخضراء في الأوراق. يتكون ١١ - سس - رتينين من بيتا-كاروتين على الشكل التالي:

بيتا كاروتين ← فيتامين أ ← كل الرتينين غير المتجانس ← ١١-سس - رتينين

إنّ بيتا - كاروتين مصدر غذائي رئيسي لفيتامين أ، حيث أنه شائع جداً في النباتات مثل الجذور الأصلية في الجزر، وبإمكان خلايا الأمعاء في الفقاريات شطر جزئي بيتا - كاروتين عن طريق التحليل المائي لإعطاء فيتامين أ، وهو كحول، وبوجود NAD^+ كمستقبل للإلكترونات، فإنه يتأكسد بواسطة انزيم دي هيدروجينيز الكحول إلى الألديهيد الخاص به، والمعروف بكل الرتينين غير المتجانس (all-trans-retinene) حيث أن جميع الروابط المزدوجة موجودة في التشكيل ترانس (trans)

(الشكل ٢٠-١٠). ويشابه الجزء الملحق في الصبغة البصرية هذا المركب، سوى أن الرابطة المزدوجة بين ذرات الكربون ١١ و١٢ تحيط بها مجموعات مرتبة على شكل توزيع سس (cis)، ويتركب هذا المشابه (cis) من الرتينين من المركب غير المتجانس (all-trans- compound) بواسطة انزيم ايزومريز موجود في الشبكية.

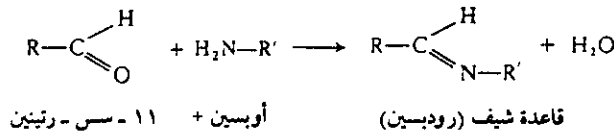


شكل ٢٠ - ٩

تركيب خلية عصبية نموذجية من شبكية الفقاريات

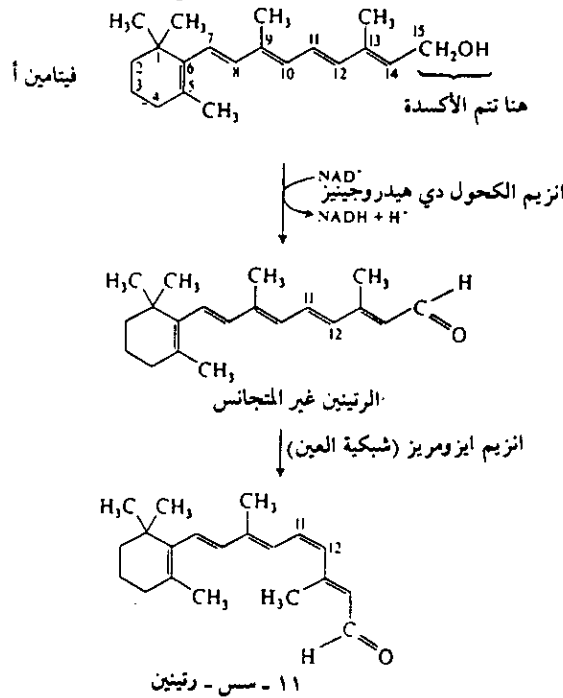
عند سقوط الضوء المرئي (طول موجته بين ٤٠٠ و ٧٥٠ نانومتر) على الرودبسين، فإن لونه يمتص. وسبب هذا هو أن الطاقة الضوئية تسبب استشكالاً ضوئياً (photoisomerization) لمركب ١١ - سس - ريتين لتعطي كل الرتينين غير المتجانس. ويؤدي هذا الإستشكال إلى تغيير هائل في شكل الجزيء، فبينما كان المركب السابق مستقراً تماماً في مكانه في الأوبسين، فإن مركب الترانس (trans) ليس كذلك (شكل ٢٠-١١). وبالنسبة، فإن البروتين المقترن الذي يتصل به كل الرتينين غير المتجانس، والمعروف بإسم لومي رودبسين (lumi-rhodopsin) هو مركب غير مستقر كلياً، حيث يتعرض لعملية تحليل مائي تؤدي إلى انفصال الجزء الملحق منه.

يعاد تولد الرودبسين من الأوبسين وكل الرتينين غير المتجانس بواسطة التفاعلين الموضحين في الشكل (٢٠ - ١١، ب). وفي التفاعل الأول يحول إنزيم الأيزومريز المذكور سابقاً كل الرتينين غير المتجانس إلى مركب ١١ - سس - ريتين، ويقترن هذا الأخير مع جزيء أوبسين عن طريق تكوين قاعدة شيف بين مجموعة الألدهايد في الجزء الملحق ومجموعة الأمين في البروتين:



يؤدي الاستشكال الضوئي إلى استجابة كهربائية مميزة في الخلية العصبية وهذا يؤدي بالتالي إلى إنتاج كمون نشاط معين في الخلية العصبية المرافقة. وتشير النظريات

الحالية إلى أن الرودبسين يتعرض إلى تغيير شكلي خلال التفاعل الضوئي . ولما كانت جزيئات البروتين تشكل حوالي ٣٠٪ من وزن أغشية الكيسات، فإن من المحتمل أن تؤدي هذه التغييرات في الشكل إلى تغييرات في نفاذية الكيسات للأيونات . ومن المعتقد الآن أن التفاعل الضوئي يسبب انتشار أيونات الكالسيوم خارج الكيسات إلى السيتوسول المحيط . وفي الواقع يعمل الرودبسين عمل بوابة يسيطر عليها الضوء بحيث تفتح هذه البوابة لإطلاق أيونات الكالسيوم، وينطلق حوالي ١٠ - ٢٠ أيون لكل فوتون .



شكل ٢٠ - ١٠

العلاقة التركيبية بين الرتينينات وفيتامين أ

أيونات الكالسيوم مع التروبونين، فإن الدور الدقيق لهذه الأيونات وعلى المستوى الجزيئي ما زال يحتاج إلى فهم. ومن الممكن القول إن الكالسيوم يقوم بتنشيط الإنزيمات كإنزيمات ATPase، وأن الطاقة المنطلقة من تحوّل ATP إلى ADP يمكن أن تسخر في كل حالة للقيام بعمل مفيد، كفتح الحويصلات، أو كحث التفاعلات بين الأكتين والميوسين أو لحفز سيال عصبي. إن بحثاً هاماً يجري، الآن لمعرفة كيفية عمل هذه الظواهر. إن فهمًا أكثر وخصوصاً للأسس البيوكيميائية للظواهر الفسيولوجية سيلقي الضوء على أهم أوجه الأبحاث المثيرة في السنوات العشرين القادمة.

كتب مقترحة كمراجع إضافية

ينصح القراء باستخدام آخر طبعة من هذه الكتب كمراجع إضافية :

- Ashworth, J. M. (Ed.): *Outline Studies in Biology*, Chapman and Holly; John Wiley and Sons, New York. A series of 20 to 30 books, each about 60 to 80 pages long and covering one topic in depth.
- Bonner, J., and J. E. Varner: *Plant Biochemistry*, Academic Press, New York.
- Clarke, J. M., and R. L. Switzer: *Experimental Biochemistry*, W. H. Freeman, San Francisco.
- Comroe, J. H.: *Physiology and Respiration*, Year Book, Chicago.
- Davidson, J. N.: *The Biochemistry of the Nucleic Acids*, 8th ed., Chapman and Hall, London.
- Dawes, E. A.: *Quantitative Problems in Biochemistry*, Williams and Wilkins, Baltimore.
- Dyson, R. D.: *Cell Biology*, Allyn and Bacon, Boston.
- Gurr, M. I., and A. T. James: *Lipid Biochemistry, An Introduction*, Chapman and Hall, London.
- Guise, A. C.: *Cell Physiology*, W. B. Saunders, Philadelphia.
- Karp, G.: *Cell Biology*, McGraw Hill, New York.
- Katz, Bernard: *Nerve, Muscle and Synapse*, McGraw-Hill, New York.
- Lehninger, A. L.: *Biochemistry*, Worth, New York.
- Metzler, D. E.: *Biochemistry. The Chemical Reactions of Living Cells*, Academic Press, New York.
- Morris, J. G.: *A Biologist's Physical Chemistry*, Arnold, London.
- Newsholm, A. E., and C. Start: *Regulation in Metabolism*, John Wiley, London.
- Novikoff, A. B., and E. Holzman: *Cells and Organelles*, Holt, Rinehart & Winston, New York.
- Parke, D. V.: *The Biochemistry of Foreign Compounds*, Pergamon Press, Oxford.
- Pitt, D.: *Lysosomes and Cell Function*, Longman, London, New York.
- Robinson, James R.: *A Prelude of Physiology*, Blackwell, Oxford.
- Stein, W. D.: *The Movement of Molecules across Cell Membranes*, Academic Press, New York.
- Watson, J. D.: *Molecular Biology of the Gene*, Benjamin, California.
- Williams, B. L., and K. Wilson, *Principles and Techniques of Practical Biochemistry*, Arnold, London.

قاموس المصطلحات

Glossary

(A)

A-bands in myofibril	أشرطة - أ - في اللييفة العضلية
Absorption	امتصاص
Absorption spectrum	مجال (طيف) الامتصاص
Absorptive cell	خلية ماصة
Acetaldehyde	است الديهيد
Acetic acid	حامض الخليك (الاسيتيك)
Acetoacetic acid	حامض الاسيتو اسيتيك
Acetoacetyl coenzyme A	اسيتو اسيتيل مرافق انزيم أ
Acetyl choline	اسيتيل كولين
Acetyl cholinesterase	اسيتيل كولين استريز
Acetyl coenzyme A	اسيتيل مرافق انزيم أ
Acetyl coenzyme A carboxylase	اسيتيل مرافق انزيم أ كربوكسيليز

Acetyl galactosamine	اسيتيل جلاكتوز أمين
Acetyl glucosamine	اسيتيل جلوكوز أمين
Acetyl neuraminic acid	اسيتيل حامض النيروامينيك
Aconitase	أكونيتيز
Aconitate	أكونيتيت
Aconitate hydratase	اكونيتيت هيدراتيز
ACP (Acyl carrier protein)	بروتين حامل الأسيل
Actin	اكتين
Actinomyosin	اكتينوميوسين
Action potential	كمون النشاط
Action spectrum	طيف الفعل
Activation energy (EA)	طاقة التنشيط
Activator	منشط
Active acetate	الاسيتيت النشط
Active carbon dioxide	ثاني اكسيد الكربون النشط
Active formate	الفورميت النشط
Active methionine	الميثيونين النشط
Acyl carnitine carrier	حامل اسيل الكارنيتين
Acyl chloride	اسيل الكلوريد
Acyl coenzyme A	الأسيل مرافق انزيم أ
Acyl transferase	الانزيم الناقل للأسيل
Adenine	أدينين
Adenosine	أدينوسين
Adenosine diphosphate (ADP)	أدينوسين ثنائي الفوسفات
Adenosine monophosphate (AMP)	أدينوسين احادي الفوسفات

Adenosine triphosphate (ATP)	ادينوسين ثلاثي الفوسفات
Adenosyl methionine	ادينوسيل ميثيونين
Adenyl cyclase	الانزيم المحلّق للأدينيل
Adenylate kinase	ادينيليت كاينيز
Adipate	أديبيت
Adipocyte	خلية دهنية
Adipose tissue	نسيج دهني
ADP (adenosine diphosphate)	ادينوسين ثنائي الفوسفات
ADP - glucose	ADP - جلوكوز
Adrenal cortex	قشرة الغدة الكظرية
Adrenal gland	الغدة الكظرية (الغدة فوق الكلوية)
Adrenal medulla	لب (نخاع) الغدة الكظرية
Adrenalin	ادرينالين
Alanine	الالانين
Alcohol	كحول
Alcohol dehydrogenase	دي هيدروجينيز الكحول
Aldehyde sugars	سكاكر الدهايدية
Aldohexoses	سكاكر سداسية الدهايدية
Aldol condensation	التكثيف الالدولي
Aldolase	الدوليز
Allantoin	الانتوين
Allosteric	الّوستيري
Allosteric enzymes	انزيمات الّوستيرية (انزيمات عديدة المواضع النشطة)
Allosteric modulation	التنظيم الالّوستيري
Allosteric inhibition	التثبيط الالّوستيري
Allosteric proteins	بروتينات الّوستيرية

Amino acids	احماض امينية
Amino acid decarboxylase	دي كربوكسيليز الحامض الاميني
Amino acid oxidase	الانزيم المؤكسد للحامض الاميني
Amino acyl-transfer RNA	امينو اسيل - RNA الناقل
Amino benzoate	امينوبنزويت
Aminoformic acid	حامض الامينوفورميك
Aminolaevulinic acid	حامض امينوليفولينيك
Aminolaevulinic acid dehydratase	دي هيدراتيز امينوليفولينيك
aminopeptidase	امينوببتيديز
Amino sugars	سكاكر امينية
Aminotransferase	الانزيم الناقل للامين
Ammonia	أمونيا
Ammonium sulphate	سلفات الامونيوم
Amoeba	أميبا
AMP (adenosine monophosphate)	ادينوسين احادي الفوسفات
Ampere	أمبير
Amphibia	برمائيات
Amylase	أميليز
Amylopectin	أميلوبكتين
Amylose	أميلوز
Anabolism	عملية البناء
Anaemia	فقر الدم (أنيميا)
Anaerobic metabolism	أبيض لاهوائي
Anaesthetics	مواد مخدرة
Analytical constants	الثوابت التحليلية
Anisotropic	متباين الخواص

Anoxia	نقص الاكسجين (الانوكسيا)
Antibodies	الأجسام المضادة
Anticodon	الكودون المضاد (وحدة الشيفرة الوراثية المضادة)
Antigen	الانتيجين
Antiserum	المصل المضاد
Apoenzyme	أبو انزيم
Arachidonic acid	حامض الاراكيدونيك
Arginase	أرجينيز
Arginine	أرجينين
Arginine phosphate	فوسفات الارجينين
Arginino succinate	سوكسينيت الارجينين
Aromatic rings	حلقات عطرية
Arrhenius equation	معادلة ارينيوس
Arrow poison	سم السهم
Arsenic compounds	مركبات الزرنيخ
Arthropods	المفصليات
Ascorbic acid	حامض الاسكوربيك
Ascorbic acid oxidase	الانزيم المؤكسد لحامض الاسكوربيك
Asparagine	اسباراجين
Aspartate aminotransferase	الانزيم الناقل لأمين الأسبارتيت
Aspartate carbamyl transferase	الانزيم الناقل لكارباميل الاسبارتيت
Aspartic acid	حامض الاسبارتيك
Aspergillus niger	اسبيراجيلس نايجر
ATP (adenosine triphosphate)	ادينوسين ثلاثي الفوسفات
Autolysis	التحليل الذاتي
Avidin	أفيدين

Axon	محور العصبون (محور الخلية العصبية)
Axonemes	خيوط محور العصبون
Axoplasm	بلازما محور العصبون
Azide	أزاييد
Azotobacter	ازوتوباكتر

(B)

Bacteria	بكتيريا
Bacteriophage	آكل البكتيريا
Barbiturates	باربيتورات
Barfoed's test	تجربة بارفود
Bases	القواعد
Basophilic granules	الحبيبات القاعدية
Benzoylcholine	بنزويلكولين
Beriberi	بري بري
Bicarbonate ions	ايونات البايكربونات
Bilayer model of membranes	نموذج الطبقة المزدوجة للأغشية
Bile	عصارة الصفراء
Bile acids	أحماض عصارة الصفراء
Binding sites	مواقع ارتباط
Biochemical	بيوكيميائي
Bioenergetics	علم الطاقة الحيوية
Biosynthesis	بناء حيوي
Biotin	بيوتين
Biuret test	تجربة بيوريت
Blood clotting	تجلط الدم

Blood groups	مجموعات الدم
Blood plasma	بلازما الدم
Blue-green algac	الطحالب الخضراء المزرقة
Bone	العظم
Bohr effect	تأثير بور
Branching enzyme	الانزيم المفرع
Bridges (linking peptides)	جسور (ببتيدات موصلة)
Buffer	محلول صاد (منظم)

(C)

Calcium	كالسيوم
Calibration	معايرة
Caloric	سعر (كالوري)
Calorimeter	مسعر
Calvin cycle	حلقة كالفن
Caproic acid	حامض الكابروييك
Capsomeres	كابسومرات
Carbamino haemoglobin	كاربامينو هيموجلوبين
Carbamyl phosphate	فوسفات الكارباميل
Carbohydrates	كربوهيدرات
Carbon dioxide	ثاني اكسيد الكربون
Carbon monoxide	اول اكسيد الكربون
Carbonic acid	حامض الكربونيك
Carbonic anhydrase	كربونيك أنهايدريز
Carboxylation enzyme	انزيم الكربكسلة
Carboxylation reactions	تفاعلات الكربكسلة

Carboxypeptidase	كربوكسيبتيديز
Cardiac glycosides	الجلالايكوسيدات القلبية
Carnitine	كارنيتين
Carotene	كاروتين
Carotenoids	كاروتينيدات
Carrier	حامل
Carrier of electrons	حامل الالكترونات
Carrier of energy	حامل الطاقة
Carrier of information	حامل المعلومات
Carrier mediated transport	النقل بواسطة حامل
Carrier systems	أنظمة الحامل
Cartilage	غضروف
Cascade	تحكم تعاقبي
Castor seed oil	زيت بذر الخروع
Catabolism	عملية الهدم
Catalase	الكتاليز
Catalytic site	موقع حفزي
Cell wall	الجدار الخلوي
Cellobiose	سيللوبيوز
Cellulose	سليولوز
Central nervous system	الجهاز العصبي المركزي
Centrifugation	تمخيص (عملية الطرد المركزي)
Ceramides	سيراميدات
Cerebrosides	سيريروسيدات
Chain termination signal	اشارة انتهاء السلسلة
Chara ceratophylla	كارا سيراتوفيللا

Euglena	بوجلينا
Eukaryotic cells	الخلايا حقيقية النواة
Excitation	استثارة
Excited state	حالة الاثارة
Exercise	تمرين
Exergonic reactions	تفاعلات منتجة للطاقة
Exothermic reactions	تفاعلات مطلقة للحرارة
Extraction	استخلاص
Eye, visual process in	عملية الابصار في العين
eV	الكثروفولت

(F)

FAD (flavin adenine dinucleotide)	فلافين ادينين ثنائي النيوكليوتيد
Faraday	فرادي
Fasting	صيام
Fat	دهن
Fatty acid	حامض دهني
Fatty acid, essential	حامض دهني أساسي
Fatty acid, unsaturated	حامض دهني غير مشبع
Fatty acid, synthase	الانزيم الباني للحامض الدهني
Fatty acyl coenzyme A	اسيل الدهن مرافق انزيم أ
Feedback inhibition	التثبيط الراجع
Fehling's test	تجربة فهلنج
Fermentation	تخمير
Ferredoxin	فيريدوكسن
Fibrous proteins*	بروتينات ليفية

Fick's law	قانون فك
Filaments of muscle	خيوط العضلة
Flagella	اسواط
Flame ionization detector	جاس التأين اللهبى
Flame photometry	مقياس الضوء اللهبى
Flavin adenine dinucleotide	فلافين ادينين ثنائى النيوكليوتيد
Flavin adenine mononucleotide	فلافين ادينين أحادي النيوكليوتيد
Flavoproteins	البروتينات الفلافينية
Fluid mosaic model of membranes	النموذج الفسيفسائى السائل للأغشية
Fluoride	فلوريد
Fluoroacetate	فلوروأسيتيت
Fluorocitrate	فلوروسترات
FMN (flavin mononucleotide)	فلافين أحادي النيوكليوتيد
Folic acid	حامض الفوليك
Formol titration	المعايرة بالفورمول
Free energy (G)	طاقة حرة
Free energy change (ΔG)	التغير في الطاقة الحرة
Freeze clamp technique	تقنية الربط التجمدي
Freeze etching	الخدش التجمدي
Fright and flight	الكر والفر
Fructose	فركتوز
Fructose-1,6-diphosphate	فركتوز - ١ ، ٦ - ثنائى الفوسفات
Fructose -6- phosphate	فركتوز - ٦ - فوسفات
Fructose di-P- phosphatase	فركتوز ثنائى الفوسفات فوسفاتيز
Fumarate	فيوماريت
Fumarate hydratase	فيوماريت هيدراتيز

Fungi	فطريات
Furanose sugars	سكاكر فورانوزية
Futile cycle	حلقة عدائية

(G)

ΔG (free energy change)	التغير في الطاقة الحرة
Galactokinase	جلاكتو كائيز
Galactosaemia	وجود الجلاكتوز في الدم
Galactosamine	جلاكتوز أمين
Galactose	جلاكتوز
Galactosyl transferase	الانزيم الناقل للجلاكتوز
Galacturonic acid	حامض جلاكتوبورونيك
Gas constant (R)	ثابت الغاز
Gas-liquid chromatography	كروما توجرافيا الغاز السائل
GDP (guanosine diphosphate)	جوانوسين ثنائي الفوسفات
Gel filtration	الترشيح الغروي
Gene	جين
Genetic code	شيفرة وراثية
Genetic engineering	هندسة وراثية
Germination	انتاش ، انبات
Globular proteins	بروتينات كروية
Globulins	جلوبيولينات
Glucagon	جلوكاجون
Glucocorticoids	جلوكوكورتيكويدات
Glucogenic amino acids	الاحماض الامينية المتحولة للجلوكوز
Gluconeogenesis	توليد الجلوكوز

Glucokinase	جلوكوكاينيز
Glucopyranose	جلوكوبيرانوز
Glucosamine	جلوكوز أمين
Glucose	جلوكوز
Glucose-1-phosphate	جلوكوز - ١ - فوسفات
Glucose-6-phosphate	جلوكوز - ٦ - فوسفات
Glucosides	جلايكوسيدات
Glucosyl transferase	الانزيم الناقل للجلوكوز
Glucouronic acid	حامض الجلوكويورونيك
Glutamate	جلوتاميت
Glutamate dehydrogenase	جلوتاميت دي هيدروجينيز
Glutamine	جلوتامين
Glutarate	جلوتاريت
Glyceraldehyde	جليسر الديهايد
Glyceraldehyde-3-phosphate	جليسر الديهايد - ٣ - فوسفات
Glycerides	جليسريدات
Glycerol	جليسرول
Glycerol phosphate	جليسرول فوسفات
Glycine	جلايسين
Glycogen	جلايكوجين
Glycogen phosphorylase	جلايكوجين فوسفوزيلتيز
Glycogen synthase	الانزيم الباني للجلايكوجين
Glycolysis	التحليل الجلايكولي
Glycoproteins	البروتينات السكرية
Glycosides	جلايكوسيدات
Glycuronic acids	احماض الجلايكويورونيك

Glyoxylate cycle	حلقة الجلاياوكسيليت
Glyoxylic acid	حامض الجلاياوكسيليك
GMP (guanosine monophosphate)	جوانوسين أحادي الفوسفات
Golgi bodies	أجسام جولجي
Gram-positive bacteria	بكتيريا موجبة - جرام
Gram-negative bacteria	بكتيريا سالبة - جرام
Grana	جرانا
Ground state	حالة الهمود
GTP (guanosine triphosphate)	جوانوسين ثلاثي الفوسفات
Guanine	جوانين
Guanosine	جوانوسين

(H)

Haem	هيم
Haemoglobin	هيموجلوبين
Haemorrhage	نزيف
Heat of reaction	حرارة التفاعل
Heavy metallic ions	أيونات المعادن الثقيلة
Helix	لولب ، حلزون
Hemicellulose	هيميسيلولوز
Henderson-Hasselbalch equation	معادلة هندرسون - هاسلبالغ
Heparin	هيبارين
Herbicide	مبيد الأعشاب
Heterotropic modulators	المنظمات المتغايرة
Heterotrophic nutrition	غذاء ذاتية التغذية
Hexokinase	هكسوكاينيز

Hexoses	سكاكر سداسية
Hexose monophosphate pathway	مسار السكاكر السداسية احادية الفوسفات
High energy bond	رابطة ذات طاقة عالية
High energy compounds	مركبات ذات طاقة عالية
Histamine	هستامين
Histones	هستونات
Holoenzyme	هولوانزيم
Homocysteine	هوموسيستين
Homogenization	هرس (مجانسة)
Homotropic modulators	منظمات متجانسة
Hormones	هرمونات
Hyaluronic acid	حامض الهيالورونيك
Hydratase	هيدراتيز
Hydrazine	هيدرازين
Hydrocortisone	هيدروكورتيزون
Hydrogen bond	رابطة هيدروجينية
Hydrolase	هيدروليز
Hydrolysis	تحليل مائي
Hydrophilic groups	مجموعات عاشقة للماء
Hydrophobic groups	مجموعات كارهة للماء
Hydroxybutyrate	هيدروكسي بيوتيريت
Hydroxymethyl cytosine	هيدروكسي ميثيل سايتوسين
Hydroxyproline	هيدروكسي برولين
Hydroxytyramine	هيدروكسي تيرامين
Hyperglycaemia	زيادة السكر في الدم
Hypertonic solution	محلول زائد الأسموزية

Hypoglycaemia	نقص السكر في الدم
Hypotonic solution	ناقص الأسموزية
Hypoxanthine	هايبوزانثين

(II)

I-band	شريط 1
Imino acids	أحماض إيمينية
Immunization	تمنيع
Immunoglobulins	بروتينات المناعة الكروية
IMP (Inosine monophosphate)	اينوسين أحادي الفوسفات
Induction of enzymes	حث الانزيمات
Inhibition	تثبيط
Inhibition, feedback	التثبيط الراجع
Inhibition of enzymes	تثبيط الانزيمات
Inhibitor	مثبط
Inhibitory modulators	منظمات مثبطة
Initial reaction velocity	سرعة التفاعل البدائية
Initiation factors	عوامل البدء
Inosine	اينوسين
Inosine monophosphate (IMP)	اينوسين أحادي الفوسفات
Insecticide	مبيد حشرات
Insulin	انسولين
Integral proteins	بروتينات غائرة
Interconversions of energy	التحولات المتبادلة للطاقة
Interstitial fluid	السائل النسيجي
Intestine	أمعاء

Invertase	انفيرتيز
Iodine number	العدد اليودي
Iodoacetate	ايودواسيتيت
Ion exchange chromatography	كروماتوجرافيا التبادل الأيوني
Ionic bridges	جسور أيونية
Isoelectric point	نقطة التعادل الكهربائي
Isomerase	ايزومريز
Isotonic solution	محلول متعادل الأسموزية
Isotopes	نظائر مشعة
Isotropic	متجانس الخواص

(J)

Joule (J)	جول

(K)

Keratin	كيراتين
Keto acids	احماض كيتونية
Ketogenic amino acids	احماض امينية قابلة للتحوّل الى احماض كيتونية
Ketoglutarate	كيتوجلوتاريت
Ketoglutarate dehydrogenase complex	معقد كيتوجلوتاريت دي هيدروجينيز
Ketohexose	سكر سداسي كيتوني
Ketone bodies	أجسام كيتونية
Ketone sugars	سكاكر كيتونية
Ketoses	سكاكر كيتونية
Kiloampere	كيلو أمبير
Kilojoule (KJ)	كيلو جول

Kiloohm	كيلو أوم
Kilovolt	كيلو فولت
Kinase	كاينيز
Kinetic energy	طاقة الحركة
Km (Michaelis constant)	ثابت ميكائيليس

(L)

Lactase	لاكتيز
Lactate	لاكتيت
Lactate dehydrogenase	دي هيدروجينيز اللاكتيت
Lactonase	لاكتونيز
Lactose	لاكتوز
Laevulose	ليفولوز
Lamellae	صفائح
Law of mass action	قانون فعل الكتلة
Lecithin	ليسيثين
Legumes	بقوليات
Leucine	ليوسين
Ligase	لايغيز
Light reactions	التفاعلات الضوئية
Lignin	لجنين
Lineweaver-burk equation	معادلة لينويفر - برك
Linoleic acid	حامض اللينوليك
Lipases	انزيمات الليباز
Lipids	ليبيدات
Lipoamide	ليبواميد

Lipoic acid	حامض الليبويك
Lipophilic	عاشقة للليبيدات
Lipoprotein	ليبيدبروتيني
Lipoprotein complexes	معقدات الليبيدات البروتينية
Lipoprotein membranes	اغشية الليبيدات البروتينية
Lipoyl dehydrogenase	دي هيدروجينيز الليبيد
Liver	الكبد
Lohman reaction	تفاعل لوهمان
Low energy phosphate bonds	روابط فوسفاتية ذات طاقة منخفضة
Lumi-rhodopsin	لومي رودوبسين
Lung	الرئة
Lyase	لايز
Lymph	لمف
Lysine	لايسين
Lysis	تحلل
Lysosomes	ليسوسومات

(M)

Macromolecules	جزيئات كبيرة
Malate	ماليت
Malate dehydrogenase	دي هيدروجينيز المالميت
Malate synthase	الأنزيم الباني للمالميت
Maleic acid	حامض المالميك
Malonate	مالونيت
Malonyl coenzyme A	المالونيل مرافق انزيم أ
Maltase	مالتيز
Maltose	مالتوز
Mammals	الثدييات

Mammary gland	الغدة اللبنية
Mannosamine	مانّوز أمين
Mannose	مانّوز
Mass action ratio	نسبة فعل الكتلة
Maximal velocity of enzyme reaction, (Vmax)	السرعة القصوى لتفاعل الانزيم
Meiosis	الانقسام الاختزالي
Membranes	الاعشية
Mental disorders	اضطرابات عقلية
Messenger RNA	RNA الرسول
Metabolic regulation	تنظيم ابيضي
Metabolic flux	فيض أبيض
Metabolism	أيض
Methionine	ميثيونين
Methyl cytosine	ميثيل سايتوسين
Methyl uracil	ميثيل يوراسيل
Methyl malonyl coenzyme A mutase	ميثيل مالونيل مرافق انزيم أ ميوتيز
Methylene blue	ميثيلين أزرق
Mevalonic acid	حامض الميفالونيك
Micellar model of membranes	نموذج الحبيبات شبه الغروية للأغشية
Micelles	حبيبات شبه غروية
Michaelis constant (Km)	ثابت ميكائيليس
Microfibrils	لييفات دقيقة
Microorganisms	أحياء دقيقة
Microscope, electron	مجهر الكتروني
Microscope, light	مجهر ضوئي
Microsomal electron transport	نقل الالكترونات في الميكروسومات

Microsomal supernatant	السائل الطافي الميكروسومي
Microsomes	ميكروسومات
Microvilli	الخمالات الدقيقة
Milk sugar (lactose)	سكر الحليب (لاكتوز)
Mineralocorticoids	الكورتيكويدات المعدنية
Mitochondria	ميتوكوندريونات
Mitosis	الانقسام غير المباشر
Modulators	منظمات
Molecular activity of enzymes	النشاط الجزيئي للإنزيمات
Molecular biology	بيولوجيا جزيئية
Molecular sieve	غربال جزيئي
Molecular weight	الوزن الجزيئي
Molluscs	الرخويات
Monoglycerides	أحادي الجليسيريدات
Monoglyceride transacylase	ترانس اسيليز احادي الجليسيريد
Monomers of actin	مونمرات الاكتين
Mononucleotides	أحادي النيوكليوتيدات
Mononucleotide pyrophosphate	أحادي النيوكليوتيد ثنائي الفوسفات
Monosaccharides	أحادية السكر
Motor end plate	صفحة نهائية حركية
Mucoproteins	بروتينات مخاطية
Multinucleate cells	خلايا متعددة الانوية
Multiple covalent bond	رابطة مشتركة مضاعفة
Muscle	عضلة
Muscle end plate	الصفحة النهائية العضلية
Muscular contraction	انقباض العضلة

Muscular relaxation	انبساط العضلة
Mutarotation	الدوران النوعي
Mutase	انزيم الميوتيز
Mutation	طفرة
Myelin	ميلين
Myelin sheath	الغمد الميليني
Myelinated nerve	العصب الميليني
Myofibril	ليفة عضلية
Myoglobin	ميوجلوبين
Myosin	ميوسين
Myosin-ATP complex	معقد الميوسين والادينوسين ثلاثي الفوسفات

(N)

Negative allosteric modulators	منظمات الأستيرية سالبة
Nernst equation	معادلة نيرنست
Nerve cell	خلية عصبية (عصبون)
Nerve gases	غازات العصب
Neuroeffector junction	ملتقى العصب بخلية الاستجابة
Neuromotor junction	ملتقى العصب بخلية الحركة
Neuromuscular junction	ملتقى العصب بالخلية العضلية
Neurone	عصبون (خلية عصبية)
Niacin	نياسين
Nicotinamide	نيكوتين أميد
Nicotinamide adenine dinucleotide	نيكوتين أميد ادينين ثنائي النيوكليوتيد
Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP)	نيكوتين أميد ادينين ثنائي النيوكليوتيد المفسفر
Nicotinamide mononucleotide	نيكوتين أميد احادي النيوكليوتيد

Ninhydrin	ننهيدرِن
Nitrobacter	نايتروباكتَر
Nitrogen bridge	جسر نيتروجيني
Nitrogen fixation	تثبيت النيتروجين
Nitrogenase	نيتروجيناز
Nitrogenous bases	قواعد نيتروجينية
Nitrosomonas	نيتروزوموناس
Node of Ranvier	عقدة رانفييه
Non-competitive inhibition	تثبيط لا تنافسي
Noncyclic photophosphorylation	فسفرة ضوئية لا حلقية
Non-essential amino acids	احماض امينية غير أساسية
Non-haem iron proteins	بروتينات حديدية غير هيمية
Non-polar chains	سلاسل لا قطبية
Non-standard conditions	ظروف غير معيارية
Nore-adrenalin	نور ادرينالين
Nucleic acids	احماض نووية
Nucleolus	النوية
Nucleoproteins	بروتينات نووية
Nucleosides	نيوكليوسيدات
Nucleoside diphosphate kinase	كاينيز النيوكليوسيد ثنائي الفوسفات
Nucleoside diphosphate sugars	سكاكر النيوكليوسيد ثنائي الفوسفات
Nucleotides	نيوكليوتيدات
Nucleus	النواة

(O)

Octanoic acid	حامض الاوكتانويك
Oestrogen	استروجين

Oestrus cycle	الدورة النزوية
Oils, edible	زيوت صالحة للأكل
Oleic acid	حامض الأوليك
Oligosaccharides	سكريات قليلة التعدد
Operon	اوبيرون
Opsin	اوبسين
Optical density	الكثافة الضوئية
Optical rotation of saccharides	الدوران الضوئي للسكريات
Optimal temperature	درجة حرارة مثالية
Optimal pH	رقم هيدروجيني مثالي
Organelles	عضيات
Organic solvents	مذيبات عضوية
Organomercury compounds	مركبات زئبق عضوية
Ornithine	اورنيثين
Ornithine carbamyl transferase	الانزيم الناقل لكارباميل الاورنيثين
Ornithine cycle	دورة الاورنيثين
Osmoregulation	التنظيم الاسموزي
Osmosis	الاسموزية
Ouabain	أوابين
Oxalate	اوكسالات
Oxaloacetate	اوكسالواسيتيت
Oxalosuccinate	اوكسالوسوكسينيت
Oxidative decarboxylation	الازالة التأكسدية لمجموعة الكربوكسيل
Oxidative phosphorylation	الفسفرة التأكسدية
Oxidoreductases	انزيمات الأكسدة والاختزال
Oxygenated haemoglobin	هيموجلوبين مؤكسج

Oxyhaemoglobin	اكسيهيموجلوبين
Oxypurine	اكسي بيورين

(P)

P ₄₅₀ cytochrome pigment	صبغة السيوكروم P ₄₅₀
P ₆₈₀ chlorophyll pigment	صبغة الكلوروفيل P ₆₈₀
P ₇₀₀ chlorophyll pigment	صبغة الكلوروفيل P ₇₀₀
Pacemaker	محدد الخطوة
Palm oil	زيت النخيل
Palmitic acid	حامض البالميتيك
Pancreas	البنكرياس
Pantothenic acid	حامض البانتوثينيك
Paper chromatography	الكروماتوجرافيا الورقية
Paralysis	شلل
Partial depolarization	لا استقطاب جزئي
Partial pressure	ضغط جزئي
Partition coefficient	معامل التجزئة (التقسيم)
Passive diffusion	الانتشار السالب
Pasteur effect	تأثير باستور
Pathway of reaction	مسار (نهج) التفاعل
Pectin	بكتين
Pellagra	البلاجرا
Pentose	بنتوز (سكر خماسي)
Pentose phosphate pathway	حلقة السكاكر الخماسية المفسفرة
PEP (phosphoenol pyruvate)	فوسفو اينول بيروفيت
Pepsin	بيسين

Pepsinogen	مولد الببسين
Peptidase	انزيم الببتيديز
Peptide	ببتيد
Peptide bond	رابطة ببتيدية
Peptidyl transferase	الانزيم الناقل للببتيد
Permeability constant	ثابت النفاذية
Permeability of membranes	نفاذية الاغشية
Permease	بيرميز
Peroxidase	بيرو أوكسيديز
Pesticide	مبيد الآفات
PFK (phosphofructokinase)	فوسفو فركتوكاينيز
pH	الرقم الهيدروجيني
Phagocytic action	البلعمة
Phenylalanine	فينيل الانين
Phenylalanine hydroxylase	فينيل الانين هيدروكسيليز
Phenyl isothiocyanate	فينيل ايزوثيوسيانيت
Phlorizin	فلوريزين
Phosphatase	انزيم الفوسفاتيز
Phosphate carrier	حامل الفوسفات
Phosphatidic acid	حامض الفوسفاتيديك
Phosphatidyl choline	فوسفاتيدل الكولين
Phosphatidyl ethanolamine	فوسفاتيدل الكحول الايثيلي الاميني
Phosphatidyl serine	فوسفاتيدل السيرين
Phosphocholine	فوسفوكولين
Phosphodiesterase	فوسفو ثنائي استريز
Phosphoenol pyruvate	فوسفو اينول بيروفيت

Phosphoglycerides	الجليسيريدات المفسفرة
Phospholipids	الليبيدات المفسفرة
Phosphopantotheine	فوسفوبانتوثيين
Phosphoribokinase	فوسفورايوكاينيز
Phosphoribose pyrophosphate	فوسفورايبوز ثنائي الفوسفات
Phosphorylase	فوسفوريليز
Phosphorylation	فسفرة
Phosphoryl transferase	الانزيم الناقل للفوسفات
Phosphoserine	فوسفوسيرين
Photochemical reaction	تفاعل كيميائي ضوئي
Photoisomerization	استشكال ضوئي
Photolysis of water	التحلل الضوئي للماء
Photons	فوتونات
Photoreceptor	مستقبل ضوئي
Photosynthesis	عملية التركيب الضوئي
Photosynthetic bacteria	بكتيريا التركيب الضوئي
Phytosynthetic phosphorylation	فسفرة التركيب الضوئي
Phycobilins	فايكوبيلينات
Plasma	بلازما
Plasmalemma	الغشاء البلازمي
Plasma membrane	الغشاء البلازمي
Plasmolysis	بلزمة
Plastocyanin	بلاستوسيانين
Plastoquinone	بلاستوكوينون
Plot	رسم بياني
Poisons	سموم

Polarimeter	مقطب
Polarization	استقطاب
Polyacrylamide gels	غرويات عديد الاكريل اميد
Polyhydric alcohols	كحولات متعددة الهيدروكسيل
Polylysine	عديد اللايسين
Polymer	بوليمر
Polymerases	الانزيمات المبلمرة
Polymeric actin	اكتين مبلمر
Polynneuritis	التهاب الاعصاب (بولينيورائيس)
Polynucleotide structure	تركيب عديد النيوكليوتيد
Polypeptide	عديد الببتيد
Polyribosomes	عديد الرايوسومات
Polysaccharide	عديد التسكر
Porphobilinogen	بورفوبيلونوجين
Porphyrins	بورفيرينات
Positive allosteric modulators	منظمات الأستيرية موجبة
Potential	جهد (كمون)
Potential difference	فرق الجهد
Potential energy	طاقة كامنة
Precursors	مولدات
Primary structure of protein	التركيب الاولي للبروتين
Primer molecule	الجزء البادىء
Priming reactions	تفاعلات بادئة
Procaine	بروكائين
Prokaryotic cells	خلايا بدائية
Proline	برولين

Propagation of nerve impulse	انتشار السيال العصبي
Propionate	بروبيونيت
Prostaglandins	بروستاجلاندينات
Prosthetic group	الجزء الملحق
Protease	بروتيز
Protein kinase	بروتين كينيز
Proteolytic enzyme	انزيم محلل للبروتين
Protohaem	بروتوهيم (الهيم الاول)
Protozoa	بروتوزوا (الاوليات)
Pseudo-mononucleotides	احادي النيوكليوتيدات الكاذبة
Purine	بيورين
Pyranose sugars	سكاكر بيرانوزية
Pyridine	بيريدين
Pyridoxine	بيريدوكسين
Pyrimidines	بيريميدينات
Pyrrole ring	حلقة بايرونول
Pyruvate	بيروفيت
Pyruvate carboxylase	انزيم بيروفيت كربوكسيليز
Pyruvate decarboxylase	انزيم بيروفيت دي كربوكسيليز
Pyruvate dehydrogenase	انزيم بيروفيت دي هيدروجينيز
Pyruvate kinase	انزيم بيروفيت كينيز

(Q)

Quanta	كمات
Quaternary ammonium derivatives	مشتقات الامونيوم الرباعية
Quaternary structure	التركيب الرباعي

(R)

Ratchet theory (of muscle contraction)	نظرية رانخت (لانتقباض العضلة)
Reactants	مواد متفاعلة
Reactions	تفاعلات
Reaction velocity	سرعة التفاعل
Receptor	مستقبل
Red blood cells (erythrocytes)	خلايا الدم الحمراء (كريات الدم الحمراء)
Redox potential	جهد التأكسد والاختزال
Reducing power	قوة مختزلة
Regulation of metabolism	تنظيم الابيض
Regulator gene	جين منظم
Regulatory sites	مواقع منظمه
Relaxation of muscle	انبساط العضله
Replication of DNA	تضاعف DNA
Repression of enzymes	كبح الانزيمات
Repressor proteins	بروتينات كابحة
Resonance form	شكل رنيني (تراوحي)
Resonating covalent bond	رابطة مشتركة رنينيه (تراوحيه)
Respirometer	مقياس التنفس
Resting potential	كمون الراحة
Retinene	رتينين
Reversible reactions	تفاعلات عكسية
Rhizobium	رايزوبيوم
Rhodopsin	رودوبسين
Ribitol	ريبيتول
Ribitylflavin	ريبيتيل فلافين

Riboflavin	رايو فلافين
Riboflavin phosphate	رايو فلافين فوسفات
Ribonuclease	رايونيوكلييز
Ribonucleic acid (RNA)	الحامض النووي الرايبوزي
Ribose	رايبوز
Ribose nucleosids	نيوكليوسيدات رايبوزية
Ribosomal RNA	الحامض النووي الرايبوزي الرايبوسومي
Ribosomes	رايبوسومات
Ribulose	رايبولوز
Ribulose phosphate	رايبولوز فوسفات
Rickets	الكساح
RNA	الحامض النووي الرايبوزي
RAN-ase	الانزيم المحلل لـ RNA
RNA polymerase	الانزيم المبلمر لـ RNA
Rod cells	الخلايا العصوية
Root nodules	عقيدات جذرية
Rubber	مطاط
Rubber latex	لبن المطاط
Rumen	المعدة الاولى في الحيوانات المجترة
Ruminants	الحيوانات المجترة

(S)

Saccharides	سكريات
Saccule	كيس
Saliva	لعاب
Salivary amylase	اميليز لعابي

Salting out	التخليص بالملح
Saponification	تصَبّن
Sarcolemma	غشاء العضلة (ساركوليميا)
Sarcoplasmic reticulum	الشبكة الساركوبلازمية
Scenedesmus	سنديزمس
Schiff base	قاعدة شيف
Schwann cell	خلية شفان
Scurvy	مرض الاسقربوط
Sea urchin	قنفذ البحر
Secondary structure of proteins	التركيب الثانوي للبروتينات
Sedoheptulose	سيدوهيبتولوز
Serine	سيرين
Silica	سيلكا
Skeletal muscle	عضلة هيكلية
Sodium pump	مضخة الصوديوم
Soluble fraction	الجزء الذائب
Solute	مذاب
Solvent	مذيب
Specific activity	النشاط النوعي
Specificity	نوعية ، تخصص
Spectrophotometer	سبكتروفوتوميتر
Spermatozoa	حيوانات منوية
Sphingolipids	ليبيدات سفينجية
Sphingomyelin	سفينجومييلين
Spiders	عناكب
Spike	شوكة

Spontaneous reactions	تفاعلات تلقائية
Squid neurone	عصبون الحبار
Standard free energy	الطاقة الحرة المعيارية
Standard redox potential	جهد التأكسد والاختزال المعياري
Starch	نشاء
Starch phosphorylase	فوسفوريلاز النشاء
Starvation	مجاعة
Steady state	حالة ثبات
Stearic acid	حامض الستريك
Stereoisomers	ايزومرات فراغية
Steroids	ستيرويدات
Striated muscle	عضلة مخططة
Substrate	مادة متفاعلة
Succinate	سوكسينيت
Succinate dehydrogenase	سوكسينيت دي هيدروجينيز
Sucrase	انزيم السكريز
Sucrose	سكرورز
Sugar amines	السكريات الامينية
Sugar cane	قصب السكر
Sulphide	سلفايد (كبريتيد)
Sulphonamides	سلفوناميدات
Sulphur	كبريت
Symmetry	تمائل
Synapse	تشابك عصبي
Synaptic vesicles	حويصلات التشابك العصبي
Synchronous response	استجابة متزامنة

Syncytium	مدمج خلوي
Synovial fluid	السائل السينوفي (المرزق، سائل المفاصل الزلالي)

(م)

Target organs	الاعضاء المستهدفة
Taurine	تورين
Tautomeric changes	تغيرات متماثلة
Tautomeric forms	اشكال متماثلة
Tautomerism	مماثلة التركيب
TCA cycle (Tricarboxylic acid cycle)	حلقة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل
Teflon membrane	غشاء تفلون
Terpenoid oils	زيوت تربينية
Tertiary protein structure	التركيب الثلاثي للبروتين
Tetrahydrofolate	رباعي هيدروالفوليت
Thermodynamics	الديناميكا الحرارية
Thiamine	ثيامين
Thiamine pyrophosphate	ثيامين ثنائي الفوسفات
Thick filaments	الخيوط السميكة
Thin filaments	الخيوط الرفيعة
Thin layer chromatography	كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة
Thioester linkage	رابطة الثيوستر
Thioether groups	مجموعات الثيوإثر
Thioethylamine	ثيوإثيل أمين
Thiol groups	مجموعات الثيول
Thiolase	ثيوليز
Threonine	ثريونين

Thylakoid vesicles	حويصلات الثايلاكويد
Thymidine	ثايميدين
Thymidine deoxyribose nucleotide	نيوكليوتيد الثايميدين المحتوي على الرايبوز منقوص الأكسجين
Thymine	ثايمين
Tonoplast	تونوبلاست
Topography of protein molecules	طوبوغرافيا جزيئات البروتين
Toxins	سموم
TPP (Thiamine pyrophosphate)	ثيامين ثنائي الفوسفات
Trace elements	آثار العناصر
Trans -	ترانس
Transacylase	ترانس اسيليز
Transaldolase	ترانس الدوليز
Transaminase	ترانس امينيز
Transcription	الاستنساخ
Transfer RNA	RNA الناقل
Transferase	الأنزيم الناقل
Transformations of energy	تحولات الطاقة
Transitional state	حالة انتقالية
Transketolase	ترانس كيتوليز (انزيم نقل الكيتون)
Translation	ترجمة
Translocase	ترانس لوكيز (انزيم نقل الموضع)
Transmethylation	عملية نقل الميثيل
Transmission of nerve impulse	انتقال السيال العصبي
Transmitter, chemical	الناقل الكيميائي
Transport	نقل
Trans-succinylase	ترانس سوكسينيليز

Transverse tubules	انيبيبات مستعرضة
Trapped energy	طاقة ملتقطة
Triacyl glycerol	الجليسرول ثلاثي الأسيل
Tricarboxylate carrier	حامل الحامض ثلاثي الكربوكسيل
Tricarboxylic acid cycle	حلقة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل
Trigger analogy	التشبيه بالقذح
Trigger mechanism	آلية القذح
Triglycerides	ثلاثي الجليسيريدات
Triketo hydrindene	ثلاثي كيتو الهيدراندين
Trimethylamine oxide	أكسيد ثلاثي ميثيل الأمين
Triolein	ثلاثي الاولين
Triose	سكر ثلاثي
Triose phosphate	سكر ثلاثي مفسفر
Tripeptide	ثلاثي الببتيد
Trisaccharide	ثلاثي السكر
Tristearin	ثلاثي الستيرين
Tropocollagen	تروبوكولاجين
Tropomyosin	تروبوميوسين
Troponin	تروبونين
Trypsin	تربسين
Trypsinogen	مولد التربسين
Tryptophan	تريبتوفان
Tubocurarine	تيوبوكيورارين
Turgidity	انتفاخ
Turnover number	رقم الانقلاب
Tyndall effect	تأثير تندال

Tyrosinase	تايروسينيز
Tyrosine	تايروسين

(U)

Ubiquinone	يويكوينون
UDP (Uridine diphosphate)	يوريدين ثنائي الفوسفات
UDP-galactose	UDP - جلاكتوز
UDP-galactose -4- epimerase	UDP جلاكتوز - ٤ - ابيميريز
UDP-glucose	UDP - جلوكتوز
UDP-glucose epimerase	UDP جلوكتوز ابيميريز
Ultracentrifugation	التمخيض فائق السرعة
Ultraviolet light	ضوء فوق بنفسجي
UMP (Uridine monophosphate)	يوريدين أحادي الفوسفات
Uncompetitive inhibition	تثبيط غير تنافسي
Uncoupling agents	العوامل الفارقة للاقتران
Uncoupling of oxidative phosphorylation	فك اقتران الفسفرة التأكسدية
Unit membranes	اغشية وحدة
Unsaturated fatty acids	احماض دهنية غير مشبعة
Uracil	يوراسيل
Urea	يوريا
Urease	يورييز
Ureotelic animals	حيوانات مخرجة لليوريا
Uric acid	حامض اليوريك
Uricotelic animals	حيوانات مخرجة لحامض اليوريك
Uridine	يوريدين
Uridine diphosphate	يوريدين ثنائي الفوسفات

Uridine monophosphate

يوريدين أحادي الفوسفات

Uridine triphosphate (UTP)

يوريدين ثلاثي الفوسفات

(V)

Vacuole

الفجوة العصارية

Valine

فالين

Valonia

فالونيا

Vesicles

حويصلات

Villi

خملات

Vinyl groups

مجموعات الفينيل

Viruses

فيروسات

Vision

ابصار

Vital force

قوة حيوية

Vitamins

فيتامينات

Vitreous humour

السائل الزجاجي

Vmax

السرعة القصوى

Volt

فولت

(W)

Wax

شمع

Wobble hypothesis

فرضية ووبل

(X)

Xanthine

زانثين

Xanthosine monophosphate

زانثوسين احادي الفوسفات

Xenobiotic compounds

مركبات حيوية غريبة

X-ray crystallography	الدراسات البلورية المستخدمة للأشعة السينية
Xylan	زايلان
Xylem	الخشب
Xylose	زايلوز
Xylulose	زيلولوز
Xylulose phosphate	زيلولوز فوسفات

(Y)

Yeast	خميره
Yeast fermentation	تخمير الخميره

(Z)

Z-band in muscle	شريط Z في العضلة
Zwitterions	الايونات المذبذبة
Zymogens	طلائع الانزيمات (الزيموجين)