

البناء الحيوى للجزيئات البيولوجية

Biosynthesis of Biomolecules

* البناء الحيوى للكربوهيدرات

* البناء الحيوى للليبيدات

* البناء الحيوى للأحماض الأمينية

* البناء الحيوى للنوكليوتيدات

سوف ننتقل الآن من دراسة أيض الخلية الخاص بتوليد الطاقة إلى الأيض البنائى الخاص ببناء الجزيئات البيولوجية. فقد أوضحنا فى الفصول السابقة تفكك جزيئات الوقود: الكربوهيدرات والأحماض الدهنية والأحماض الأمينية فى مسارات الهدم لتوليد الطاقة فى صورة ATP و NADPH. الأيض البنائى من ناحية أخرى يقوم بتحويل المواد الأولية البسيطة المستمدة من البيئة أو الناتجة من عمليات الأيض الهدمى إلى الوحدات البنائية للجزيئات الكبيرة، والطاقة اللازمة لهذا التحول تستمد من ATP و NADPH. ثم تقوم تفاعلات الأيض التالية بربط الوحدات البنائية مع بعضها لتكوين الجزيئات البيولوجية الكبيرة. وتتم عمليات البناء والهدم فى نفس الوقت فى ظروف حركية مستقرة بحيث تتوازن عمليات الأيض المنتجة للطاقة مع عمليات البناء لعناصر الخلية.

هناك بعض الاختلافات الأساسية بين عمليات الهدم وعمليات البناء التى يجب الإشارة إليها: أولاً أن مسار البناء لأحد الجزيئات ليس مماثلاً كلية لمسار تفككه. فالمساران المتضادان قد يشتركان فى تفاعل أو أكثر ولكن هناك على الأقل خطوة إنزيمية مختلفة فى المسارين، وثانياً تنظم مسارات البناء بإنزيمات غير وضعية (الوستيرية) مختلفة عن إنزيمات مسار الهدم المقابل. وثالثاً فإن مسارات البناء تحتاج إلى طاقة والتى تستمد من تحلل ATP بينما مسارات الهدم تكون منتجة للطاقة.

البناء الحيوى للكربوهيدرات

Biosynthesis of Carbohydrates

يعالج هذا الفصل موضوع البناء الحيوى للمواد الكربوهيدراتية المختلفة. عرضنا فى الفصل السابق البناء الحيوى للجلوكوز من ثانى أكسيد الكربون والماء فى عملية البناء الضوئى فى النباتات الخضراء، وكذلك البناء الحيوى للمواد الكربوهيدراتية النباتية المهمة: السكروز والنشا والسليولوز. كذلك نجد أن الحيوانات لها القدره أيضا على بناء الجلوكوز ولكن من مواد أولية بسيطة غير كربوهيدراتية مثل البيروفات. ويعتبر البناء الحيوى للجلوكوز فى الحيوانات الراقية ضرورياً بصوره مطلقه وذلك لأن بعض الأنسجه خاصة المخ وخلايا الدم الحمراء تعتمد بدرجة كبيرة على الجلوكوز كجزئ وقود. تبنى أيضا المواد الكربوهيدراتية الأخرى من مواد أولية بسيطة التى تتحول أولا إلى جلوكوز، وأهم هذه المواد هى الجللايكوجين الذى يخزن فى الكبد والعضلات، واللاكتوز الذى يبنى فى الغدة الثدييه *mommary gland*. ويعتبر تكوين الجلوكوز من البروبيونات من العمليات النشطة فى الحيوانات المجتره مثل الأبقار، فالبروبيونات وهى الناتج الرئيسى لعملية التخمر فى المعدة الأولى تمتص بواسطة الحيوانات المجتره حيث يتم تحويلها إلى الجلوكوز والمواد الكربوهيدراتية الأخرى.

الجلوكوز يمكن أن يبنى من مواد أولية غير كربوهيدراتية

سوف نبدأ دراستنا لبناء المواد الكربوهيدراتية ببناء الجلوكوز من مواد أولية غير

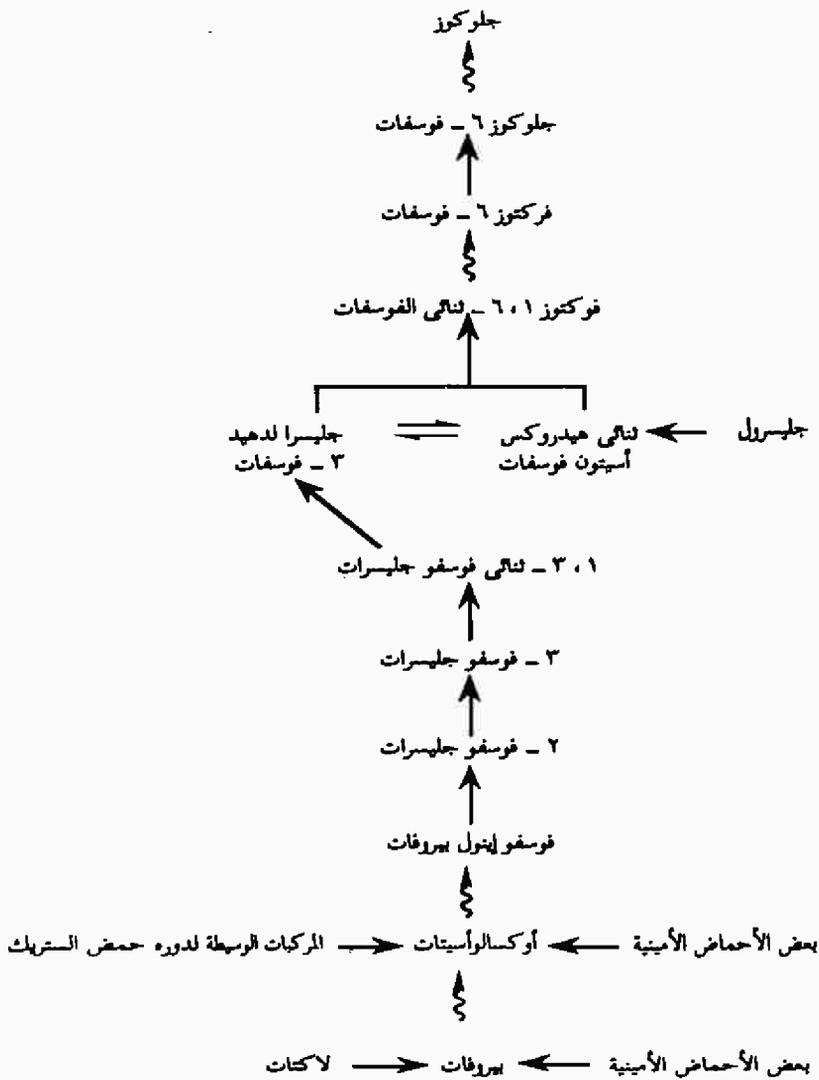
كربوهيدراتيه وهى العملية التى يطلق عليها تكوين سكر جديد أو الجلوكونوجينيسيس gluconeogenesis. يعتبر هذا المسار الأيضى على درجة كبيرة من الأهمية للحيوانات الراقية وذلك لأن بعض الأنسجة خاصة المخ تعتمد على الجلوكوز كجزئ ووقود رئيسى، فيحتاج المخ فى الشخص البالغ إلى حوالى ١٢٠ جرام جلوكوز يوميا والتي تمثل معظم كميته الجلوكوز التي يحتاجها الجسم (١٦٠ جرام). ونظراً لأن كميته الجلوكوز المخزنة فى صورة جلايكوجين (حوالى ١٩٠ جرام) تكفى لإمداد الجسم لمدة يوم واحدة تقريباً، فإنه أثناء الصيام أو التجويع لفترة طويلة يكون من الضروري تكوين الجلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية. ويعتبر تكوين الجلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية مهما أيضاً أثناء المجهود العضلى المكثف.

أهم المواد الأولية غير الكربوهيدراتية المستخدمة فى تكوين الجلوكوز هى اللاكتات والأحماض الأمينية والجليسرول والمركبات الوسيطة فى دوره حمض الستريك. فنجد أن اللاكتات تتكون فى العضلات الهيكلية النشطة عندما يكون معدل الانحلال السكرى أكبر من معدل دورة حمض الستريك وسلسلة التنفس. بينما تشتق الأحماض الأمينية من بروتين المادة الغذائية أو من تفكك البروتينات فى العضلات أثناء الصيام. أما تحلل ثلاثى أسايل الجليسرول فى الخلايا الدهنية ينتج الجليسرول والأحماض الدهنية. ويعتبر الجليسرول مادة بادئة للجلوكوز، بينما لا تتحول الأحماض الدهنية إلى جلوكوز فى الحيوانات لأسباب ذكرت من قبل.

النباتات أيضاً لها القدرة على بناء الجلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية مثل الأحماض الأمينية والأحماض الدهنية خاصة فى البذور أثناء فترة الإنبات.

يقوم مسار الجلوكونوجينيسيس بتحويل البيروفات إلى جلوكوز، وتعتبر البيروفات والأوكسالوأسيتات وثنائى هيدروكسى أسيتون فوسفات مواضع دخول المواد المختلفة التى يمكن أن تتحول إلى جلوكوز (شكل ١٨ - ١)

الموضع الرئيسى لمسار الجلوكونوجينيسيس فى الحيوانات هو الكبد، ولكنه يتم أيضاً فى قشرة الكلية cortex of kidney، مع ذلك فإن الكمية التى تتكون فيها تبلغ عشر الكمية



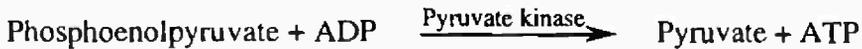
شكل ١٨ - ١

مسار الجلوكونيوجنسيس - التفاعلات المميزة لهذا المسار معلمه بالأسهم (↔) التفاعلات الأخرى ماثلة لتلك المشتركة في مسار الإنحلال السكّري. توجد إنزيمات الجلوكونيوجنسيس في السيتوسول ما عدا إنزيم Pyruvate carboxylase (في الميتوكوندريا) وإنزيم glucose 6 - phosphatase (يوجد مرتبطا بالشبكة الإندوبلازمية-endo-plasmic reticulum).

المتكونة فى الكبد، ونسبة صغيرة من الجلوكونيو جنسيس تتم أيضا فى المخ والعضلات الهيكلية وعضلات القلب. الجلوكونيو جنسيس فى النباتات تتم أساسا فى البذور أثناء فترة الإنبات حيث تتحول الأحماض الأمينية والدهون إلى جلوكوز ثم إلى سكرور الذى ينتقل إلى الأجزاء المختلفة ليستخدم فى توليد الطاقة وبناء الخلايا الجديدة.

الجلوكونيوجنيس ليست المسار الإنعكاسى للإنحلال السُّكْرى

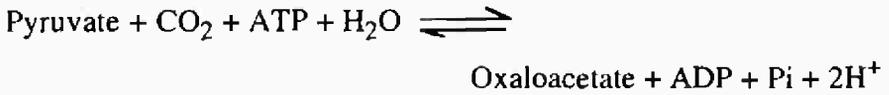
فى الانحلال السُّكْرى يتحول الجلوكوز إلى البيروفات، فى الجلوكونيوجنيس من ناحية أخرى تتحول البيروفات إلى الجلوكوز، ومع ذلك فإن الجلوكونيو جنسيس ليست مسار إنعكاسى للإنحلال السُّكْرى. فتكوين الجلوكوز من البيروفات يحتاج إلى مسار مختلف وذلك لان الاتزان فى الانحلال السُّكْرى يكون فى إتجاه تكوين البيروفات. فالتغير فى الطاقة الحرة لتكوين البيروفات من الجلوكوز يبلغ - ٢٠ كيلو سعرا/ مول تحت الظروف الخلوية. ونجد أن معظم الانخفاض فى الطاقة الحرة فى مسار الإنحلال السُّكْرى يتم فى ثلاثة خطوات غير إنعكاسية تحفز بواسطة إنزيمات pyruvate kinase و phosphofructokinase و hexokinase



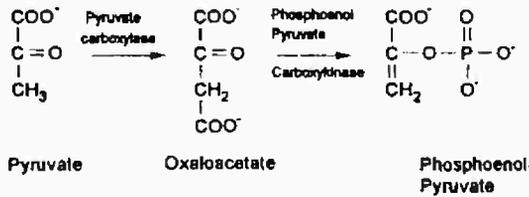
هذه التفاعلات غير الانعكاسية الثلاثة فى مسار الانحلال السُّكْرى لا يمكن تشغيلها فى الجلوكونيوجنيس، لذلك يجب عبور هذه الخطوات الثلاثة فى الجلوكونيو جنسيس والذى يتم بواسطة الخطوات الجديدة التالية:

١ - يتكون فوسفو اينول بيروفات من البيروفات بإثنين من التفاعلات المتعاقبة، فى التفاعل الأول يتم كربكسلة البيروفات إلى الأوكسالوأسيتات باستخدام طاقة ATP. ثم تزال بعد ذلك مجموعة الكربوكسيل من أوكسالو أسيتات لينتج فوسفو اينول بيروفات

باستخدام رابطة فوسفات أخرى غنية بالطاقة. يتم التفاعل الأول فى الميتوكوندريا بينما التفاعل الثانى يتم فى السيتوسول.



يُحفز التفاعل الأول بانزيم Pyruvate Carboxylase والثانى بواسطة انزيم phos-phenolpyruvate carboxykinase .

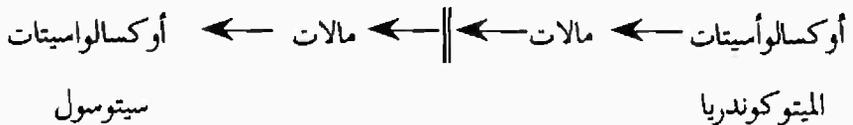


ومجموع هذين التفاعلين هو:

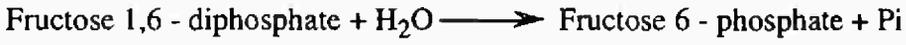


الطاقة الحرة لتكوين فوسفواينول بيروفات من البيروفات بهذا المسار تساوى + ٢, كيلو سعرا/مول، بالمقارنة بـ + ٧,٥ كيلو سعرا/مول للتفاعل الذى يحفز بانزيم pyruvate Kinase .

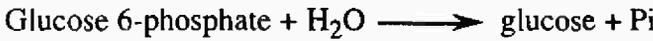
الأوكسالوأسيتات لا تستطيع بذاتها عبور الغشاء الداخلى للميتوكوندريا إلى السيتوسول، وللتغلب على هذه المشكلة فإن الأوكسالوأسيتات تتحول إلى المالات التى تعبر غشاء الميتوكوندريا إلى السيتوسول حيث تتأكسد هناك إلى الأوكسالوأسيتات ومن ثم تتحول إلى فوسفواينول بيروفات.



٢ - يتكون فركتوز ٦- فوسفات من فركتوز ١,٦- ثنائى الفوسفات بتحليل رابطته
استر الفوسفات على ذره الكربون الأولى، ويحفز هذا التفاعل إنزيم- fructose 1,6 - di-
. phosphatase

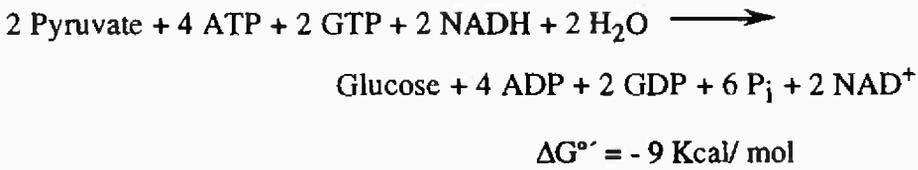


٣ - يتكون الجلوكوز من جلوكوز ٦- فوسفات بتفاعل يحفز بإنزيم- glucose 6
. phosphatase

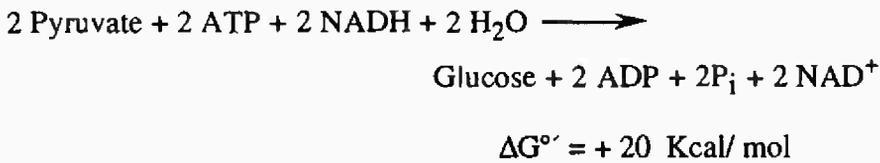


سته روابط فوسفات غنية بالطاقة تُستهلك فى تكوين الجلوكوز من
البيوفات

المعادلة الإجمالية لتكوين الجلوكوز من البيروفات هي:



بالمقارنة فإن المعادلة الاجمالية للمسار العكسى للانحلال السُكرى هي:



لاحظ استهلاك سته روابط فوسفات غنية بالطاقة فى تكوين الجلوكوز بمسار الجلوكونيو
جنسيس، بينما يتولد جزئيين ATP من تحول الجلوكوز إلى بيروفات فى مسار
الإنحلال السُكرى. وعلى ذلك فإن مسار الجلوكونيو جنسيس يستهلك أربعة روابط
فوسفات إضافية غنية بالطاقة بالمقارنة بالمسار العكسى للانحلال السُكرى. هذه الروابط
الإضافية تكون ضرورية لتحول العملية الغير ممكنه من ناحية الطاقة (المسار العكسى

للانحلال السكرى، $\Delta G^{\circ} = + 20$ كيلو سعرا/مول) إلى عملية ممكنة (الجلوكونيو جنسيس $\Delta G^{\circ} = - 9$ كيلو سعرا/مول).

الجلوكونيو جنسيس والانحلال السُّكْرِي يتم تنظيمهما بصورة متبادلة

يوجد تناسب فى تنظيم مسار الجلوكونيو جنسيس والانحلال السُّكْرِي بحيث يكون أحدهما غير نشط عندما يكون المسار الآخر نشطاً. فإذا تم تشغيل المسارين فى نفس الوقت فإن النتيجة النهائية هو إنحلال أربعة روابط فوسفات غنية بالطاقة (جزئان ATP وجزئان GTP) لكل دورة تفاعل دون أى عائد أبيضى. فكل من الجلوكونيو جنسيس والانحلال السُّكْرِي عمليات يصاحبها إنفراد طاقة ولذلك فليس هناك حاجز حركى حرارى لهذين المسارين. بدلا من ذلك فإنه يتم تنظيم المسارين عن طريق التحكم فى نشاط بعض الانزيمات فى المسارين بطريقة عكسية والذى يضمن عدم تنشيط أو تثبيط المسارين فى نفس الوقت. مثال ذلك AMP ينشط انزيم phosphofructokinase بينما يثبط انزيم fructose 1,6 - diphosphatase. السترات من ناحيه أخرى لها تأثير عكسى على هذين الانزيمين. ولذلك فإن فسفره الفركتوز ٦ - فوسفات وهى الخطوة المحددة لمعدل الانحلال السُّكْرِي تزداد عندما تكون شحنة الطاقة فى الخلية منخفضة، وعكس ذلك هو تحلل فركتوز ١,٦ - ثنائى الفوسفات وتنشيط الجلوكونيو جنسيس عند ارتفاع شحنة الطاقة فى الخلية. يتم أيضا تنظيم نشاط الانزيمين pyruvate kinase و pyruvate carboxylase بطريقة عكسية. فينشط انزيم pyruvate kinase بواسطة فركتوز ١,٦ - ثنائى الفوسفات بينما يثبط بواسطة ADP. انزيم pyruvate carboxylase من ناحيه أخرى ينشط بواسطة أسيتايل مرافق انزيمى A ويثبط بواسطة ADP.

المركبات الوسيطة فى دوره حمض الستريك ومعظم الأحماض الأمينية تمثل مواد بادئة لبناء الجلوكوز

بالإضافة إلى البيروفات التى تتحول إلى جلوكوز بمسار الجلوكونيو جنسيس فإن المركبات الوسيطة فى دوره حمض الستريك يمكن ان تتحول أيضا إلى جلوكوز. وكل هذه المركبات تتأكسد أولا بتفاعلات دوره حمض الستريك إلى أوكسالوأستات الذى يتحول

إلى فوسفواينول بيروفات (شكل ١٨ - ١). مع ذلك فإن ثلاثة ذرات كربون فقط فى كل من هذه المركبات الوسيطة يمكن ان تتحول الى جلوكوز.

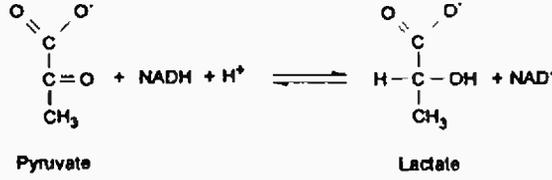
والجدير بالذكر أن أسيتايل - CoA لا يمثل مادة بادئه لتكوين الجلوكوز فى الحيوانات حيث أن أسيتايل - CoA لا يمكن ان يتحول الى البيروفات. ولذلك فإنه تحت الظروف الطبيعية لا يكون هناك تحول نهائى للأحماض الدهنية ذات العدد الزوجى من ذرات الكربون إلى جلوكوز حيث ان مثل هذه الأحماض الدهنية تنتج فقط أسيتايل - CoA عند اكسدتها.

كما اوضحنا فى فصل ١٦ فإن بعض أو كل ذرات الكربون لعدد كبير من الأحماض الأمينية تتحول فى النهاية إما الى بيروفات أو بعض المركبات الوسيطة فى دورة حمض الستريك. ومثل هذه الأحماض الأمينية يمكن أن تتحول بذلك إلى جلوكوز ثم إلى جلايكوجين ويطلق عليها الأحماض الأمينية الجلوكوجينية - glucogenic amino acids. ومن الأمثلة الواضحة لذلك هو ألانين وجلوتامات وأسبارتات التى تتحول بتفاعل نزع مجموعة الأmino إلى بيروفات و α - كيتوجلوتارات وأسبارتات على التوالى. وهذه المواد الثلاثة يمكن أن تتحول إلى فوسفواينول بيروفات بواسطة التفاعلات السابق ذكرها.

اللاكتات التى تتكون بواسطة العضلات المنقبضة تتحول إلى جلوكوز بواسطة الكبد

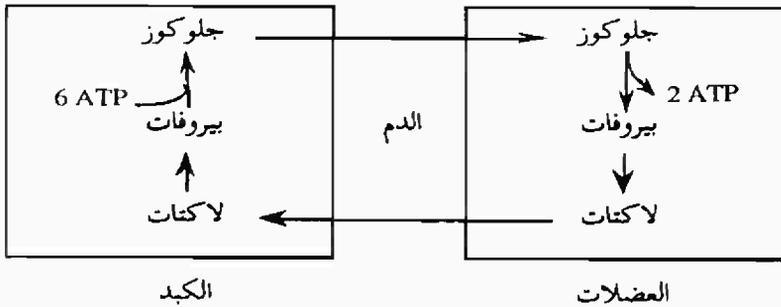
اللاكتات التى تتكون بواسطة العضلات الهيكلية النشطة تعتبر من المواد الأولية الأساسية للجلوكونيوجنسيس. فتحت ظروف الإنقباض المكثف للعضلات الهيكلية يكون معدل تكوين البيروفات من الانحلال السكّرى أكبر من معدل أكسدة البيروفات فى دورة حمض الستريك لعدم توفر الأكسجين بكميات مناسبة. والنتيجة الأيضية لذلك هو أن معدل تكوين NADH من الانحلال السكّرى فى العضلات النشطة يكون أكبر من معدل أكسدته بسلسلة التنفس. إستمرار الإنحلال السكّرى من ناحية أخرى يعتمد على توفر NAD^+ لأكسدة جليسرالدهيد ٣- فوسفات، ويتم توليد NAD^+ تحت

هذه الظروف بواسطة إنزيم lactate dehydrogenase الذى يؤكسد NADH إلى NAD^+ فى تفاعل اختزال البيروفات إلى اللاكتات.



تمثل اللاكتات نهاية مسدودة فى الأيض، ولذلك يجب تحويلها ثانية إلى البيروفات قبل تمثيلها. فالغرض الوحيد من إختزال البيروفات إلى اللاكتات هو توليد NAD^+ اللازم لإستمرار الإنحلال السُكْرَى فى العضلات الهيكلية النشطة.

تنفذ اللاكتات من العضلات الهيكلية النشطة إلى الدم الذى يحملها إلى الكبد، وهناك تتأكسد اللاكتات إلى بيروفات فى سيتوسول خلايا الكبد الذى يحتوى على نسبة منخفضة من $NADH / NAD^+$. تتحول البيروفات بعد ذلك إلى جلوكوز فى الكبد بمسار الجلوكونيوجنسيس، ثم يُحمل الجلوكوز الناتج بواسطة الدم إلى العضلات الهيكلية. وهذه الدورة التى تعرف بدورة كورى Cori Cycle (شكل ١٨ - ٢) تعمل بذلك على نقل جزء من الأحمال الأيضية من العضلات إلى الكبد.



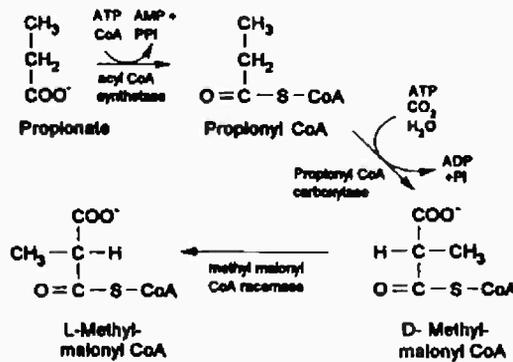
شكل ١٨ - ٢

دورة كورى. اللاكتات المتكونة بواسطة العضلات الهيكلية النشطة تتحول إلى جكوز فى الكبد

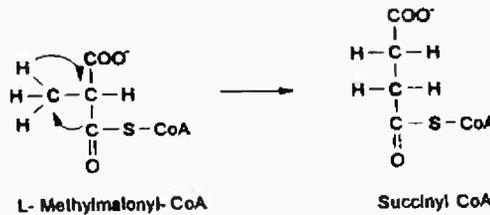
الجلوكونيوجنيسيس من العمليات النشطة فى الحيوانات المجتررة:

يعتبر تكوين الجلوكوز من حمض البروبيونيك (البروبيونات propionate) بمسار الجلوكونيوجنيسيس من العمليات النشطة فى الحيوانات المجتررة ruminant animals . ففى الحيوانات المجتررة (مثل الأبقار) يتعرض الغذاء النباتى لتخمير بكتيرى فى المعدة الأولى -ru men حيث تتعاون أنواع مختلفة من البكتريا فى تفكيك المكونات النباتية المختلفة خاصة السليلوز الذى لا يتحلل بإنزيمات الهضم التى تفرز بالحيوانات . فتقوم بكتريا المعدة الأولى بتفكيك الروابط الجليكوسيدية β (1 \rightarrow 4) فى جزيئات السليلوز وتكوين الجلوكوز الحر، ثم تستمر البكتريا أيضا فى تخمير كل الجلوكوز الناتج تقريبا وتكوين أسيتات ولاكتات وبروبيونات وبيوترات ونواجج أخرى . كيف يمكن إذاً للأبقار الحصول على الجلوكوز وهو ضرورى ليس فقط كجزئ وقود للمخ ولكن أيضا كمادة باءة لبناء سكر اللاكتوز أثناء فترة إضرار اللبن .

الإجابة على هذا السؤال تتلخص فى إعتمااد الحيوانات المجتررة على مسار الجلوكونيوجنيسيس الذى يتم بمعدل كبير فى كبد هذه الحيوانات . فاللاكتات الناتجة من عملية التخمير فى المعدة الأولى تمتص وتحمل بواسطة الدم إلى الكبد حيث تتحول إلى الجلوكوز بنفس المسار الذى شرح من قبل . والبروبيونات وهى الناتج الثانى لعملية التخمير تمتص وتنقل إلى الكبد حيث يتم أيضا تحويلها إلى جلوكوز بمسار يوجد فى الحيوانات المجتررة والحيوانات غير المجتررة . فى هذا المسار تتحول البروبيونات أولا إلى بروبيوناييل مرافق إنزيمى - A (propionyl CoA) بواسطة إنزيم acyl CoA synthetase . وفى الخطوة التالية تدخل مجموعة كربوكسيل فى بروبيوناييل مرافق إنزيمى - A ويتكون D - ميثايل مالوناييل مرافق إنزيمى (D-methylmalonyl CoA) A .



D - ميثايل مالوناييل مرافق انزيمى A يتحول فى الخطوة التالية الى المتشكل L - ميثايل مالوناييل مرافق انزيمى A . وأخيرا فإن L - ميثايل مالوناييل مرافق انزيمى A يتحول إلى سكسناييل مرافق انزيمى A بهجرة المجموعة (-C-S-CoA) إلى مجموعة الميثايل وتبادلها مع ذرة هيدروجين. يحفز هذا التفاعل إنزيم methylmalonyl CoA mutase الذى يستخدم فيتامين ب₁₂ كمرافق إنزيمى .

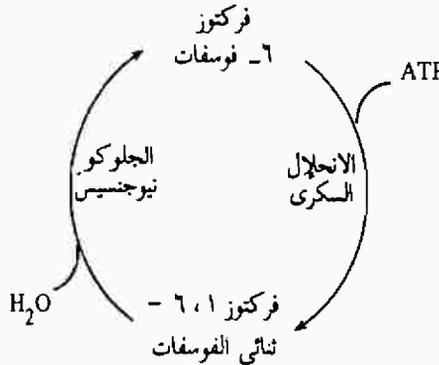


سكسناييل مرافق انزيمى A يمكن أن يتحول إلى جلو كوز بتحوله أولاً إلى أوكسالواسيتات ثم فوسفولينول بيروفات .

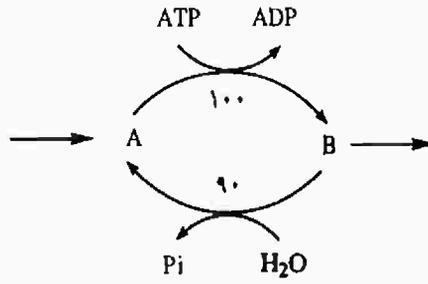
سكسناييل مرافق انزيمى A ← أوكسالواسيتات ← فوسفوانيلول بيروفات ← جلووز

دورات المواد الخاضعة تستخدم فى تكبير الإشارات الأيضية وتوليد الحرارة زوج التفاعلات الممثل بفسفرة فركتوز ٦ - فوسفات إلى فركتوز ١ ، ٦ - ثنائى

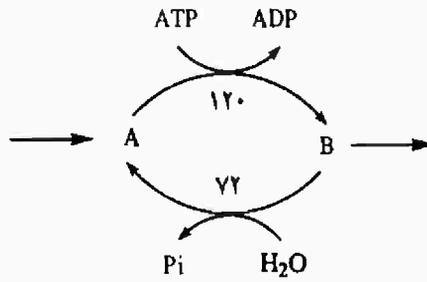
الفوسفات وتخلله ثانية إلى فركتوز ٦ - فوسفات يعرف بدورة المواد الخاضعة substrate cycle. وكما ذكرنا من قبل، فإن تنشيط التفاعلين لا يتم فى نفس الوقت فى معظم الخلايا نتيجة للتنظيم الألوستيرى المتضاد. مع ذلك فقد دلت التجارب التى استخدم فيها مركبات معلمة بالنظائر حدوث فسفرة للفركتوز ٦ - فوسفات أثناء الجلوكونيوجنسيس. وتتم هذه الدورة أيضا فى أزواج التفاعلات غير الإنعكاسية الأخرى ولكن بمعدل أقل.



ولقد اعتقد فى بادئ الأمر أن هذه الدورات تمثل تحكماً أبيضى غير تام، ولذلك أطلق عليها سابقاً دورة غير ذى جدوى futile cycle. إلا أنه اتضح فيما بعد أن دورات المواد الخاضعة لها أهمية بيولوجية كبيرة. وأحد المهام المقترحة لدورات المواد الخاضعة هو قيامها بتكبير الإشارات الأيضية metabolic signals. فإذا افترضنا أن معدل تحول المادة A إلى المادة B يساوى ١٠٠ ومعدل تحول A إلى B يساوى ٩٠ فإن التدفق النهائى يساوى ١٠ فى إتجاه تكوين B. وإذا افترضنا الآن أن أحد المؤثرات الألوستيرية يزيد معدل $B \leftarrow A$ بمقدار ٢٠٪ ليصبح ١٢٠، ويخفض معدل $A \leftarrow B$ بمقدار ٢٠٪ ليصبح ٧٢، فإن التدفق النهائى يكون ٤٨ ($48 = 120 - 72$)، وعلى ذلك فإن التغير فى معدل التفاعلين المتضادين بمقدار ٢٠٪ يؤدي إلى زيادة التدفق النهائى بمقدار ٤٨٠٪ ($480 = 48 \times 10$). وهذا التكبير يتم بتحليل ATP (شكل ١٨ - ٣).



التدفق النهائى للمركب B = ١٠



التدفق النهائى للمركب B = ٤٨

شكل ١٨ - ٣

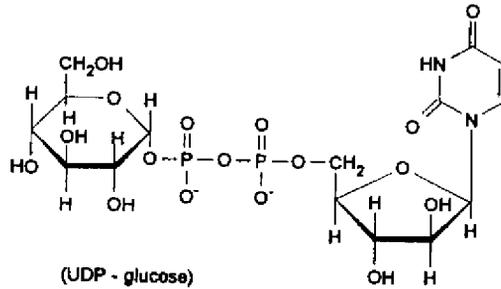
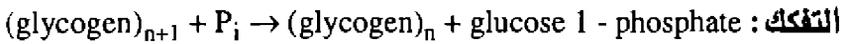
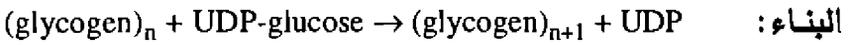
أحد الأمثلة لدورة المادة الخاضعة التى تُشغَل بمعدّلين مختلفين. فالتغير الصغير فى معدل التفاعلين المتضادين يؤدى إلى تغير كبير فى التدفق النهائى للنواتج B.

الدور البيولوجى الآخر لدورات المواد الخاضعة هو توليد الحرارة بتحليل ATP. وأحد الأمثلة لهذه الدورات يوجد فى بعض الحشرات مثل النحلة الطنانة bumble bee. فلا يمكن لهذه الحشرة من الطيران فى الطقس البارد إلا إذا ارتفعت درجة حرارة عضلاتها إلى حوالى ٣٠ م، والذى يتم بدورة المواد الخاضعة للفركتوز ٦ - فوسفات والفركتوز ١، ٦ ثنائى الفوسفات مع توليد الحرارة من تحلل ATP. ويعتقد أيضا أن دورة توليد الحرارة تتم فى بعض أنواع الحيوانات التى تدخل فى سبات شتوى عندما تكون درجة حرارة أجسامها أقل من الطبيعى.

البناء الحيوى للجلايكوجين يتم بمسار مختلف عن مسار تفككه

يمثل الجلايكوجين glycogen الصورة التى يتم بها تخزين الجلوكوز فى الحيوانات. والجلايكوجين عبارة عن مبلّمر polymer كبير متفرع يحتوى على وحدات متكررة من الجلوكوز التى ترتبط ببعضها فى الأصل بالروابط الجلايكوسيدية α (1 \leftarrow 4)، بينما توجد الروابط الجلايكوسيدية α (1 \leftarrow 6) بين وحدات الجلوكوز فقط فى مناطق التفرع. يتم بناء الجلايكوجين فى الحيوانات تقريبا فى معظم الأنسجة ولكنه يكون سائد فى الكبد والعضلات الهيكلية.

ولقد أوضح لويس ليلور Luis Leloir ومساعدته فى عام ١٩٥٧ أن بناء الجلايكوجين يتم بمسار مختلف عن مسار تفككه. فالمادة المانحة لوحدات الجلوكوز هى يوريدين ثنائى الفوسفات - جلوكوز (UDP-glucose) وليس جلوكوز ١- فوسفات، فتفاعل البناء ليس عكس تفاعل التفكك.

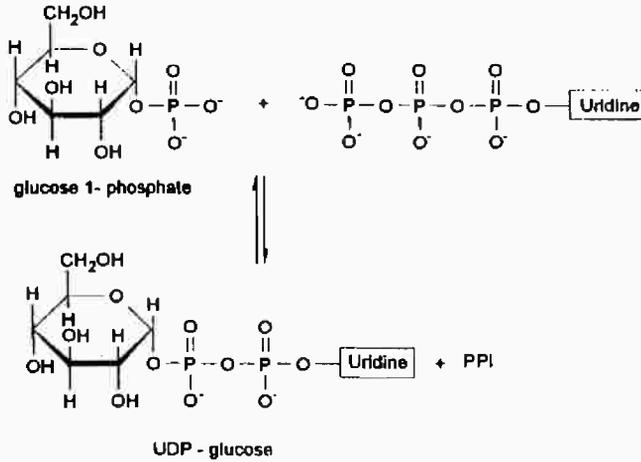


اليوريدين ثنائى الفوسفات - جلوكوز هو صورة منشطة للجلوكوز

يمثل UDP - جلوكوز - وهو المركب المانح لوحدات الجلوكوز فى البناء الحيوى للجلايكوجين - صورة منشطة للجلوكوز، مثل ATP وأستايل مرافق إنزيمى - A التى

تمثل صور مُنشّطة للفوسفات والأستات على التوالي. فتنشط ذرة الكربون الأولى فى وحدة الجلوكوز فى UDP - جلوكوز نتيجة لأسترة مجموعة الهيدروكسيل فيها مع وحدة ثنائى الفوسفات فى UDP .

ينى UDP - جلوكوز من جلوكوز ١ - فوسفات واليوريدين ثلاثى الفوسفات - uridine triphosphate (UTP) فى تفاعل يحفز بإنزيم UDP-glucose Pyrophosphorylase. والبيروفوسفات المتحررة من هذا التفاعل تشتق من مجموعتى الفوسفات الطرفية فى UTP .

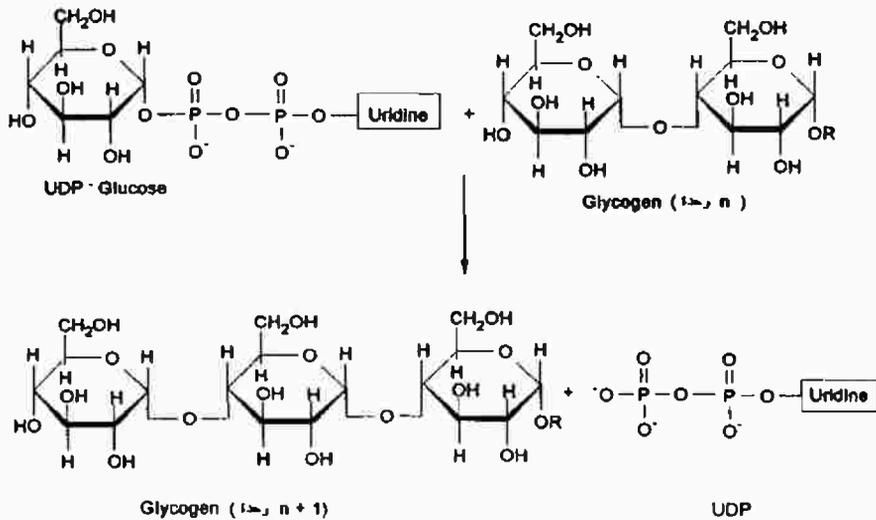


بالرغم من أن هذا التفاعل انعكاسى فإنه يُدفع إلى تكوين UDP - جلوكوز بتحليل البيروفوسفات بواسطة إنزيم pyrophosphatase. وتفاعل تكوين UDP - جلوكوز يمثل سمات متكررة فى مسارات الأيض، الذى يتضمن أولاً تحلل البيروفوسفات فى دفع عدد كبير من تفاعلات البناء، والثانى دور المشتقات السكرية للنوكليوسيدات ثنائية الفوسفات كمانحات لوحدات السكر فى البناء الحيوى للسكريات الثنائية وعديدات السكر.

إنزيم بناء الجلايكوجين يحفز نقل الجلوكوز من UDP - جلوكوز إلى سلسلة الجلايكوجين النامية

UDP - جلوكوز هو المانح المباشر لوحدات الجلوكوز فى البناء الحيوى

للجلايكوجين. فيقوم إنزيم بناء الجلايكوجين glycogen synthetase بنقل وحدة الجلوكوز من UDP - جلوكوز إلى الطرف غير المختزل لسلسلة الجلايكوجين النامية. وفى هذا التفاعل تتكون رابطة جلايوسيدية α (1 \leftarrow 4) بين ذرة الكربون الأولى فى الجلوكوز القادم وذرة الكربون الرابعة لوحدته الجلوكوز الطرفى فى سلسلة الجلايكوجين النامية (شكل ١٨ - ٤). يحتاج إنزيم glycogen synthetase إلى سلسلة بادئة prim- er من عديد الجلوكوز تحتوى على الأقل على أربع وحدات جلوكوز التى تتكون بإنزيم بناء آخر.



شكل ١٨ - ٤

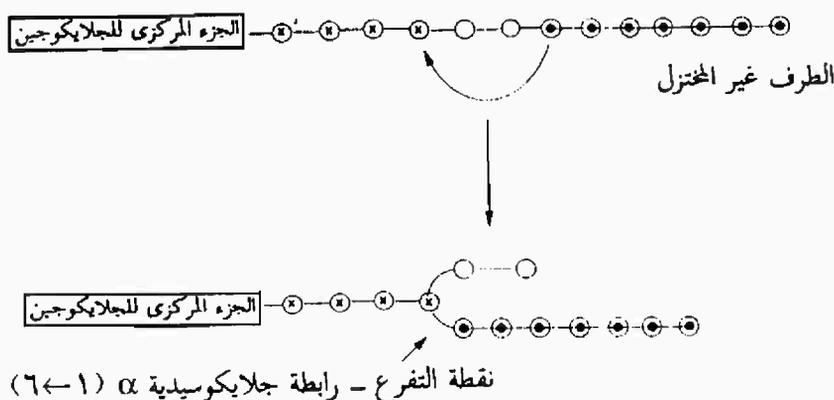
استطالة سلسلة الجلايكوجين بواسطة إنزيم glycogen synthetase . تُنقل وحدة الجلوكوز من UDP - جلوكوز إلى الطرف غير المختزل لسلسلة الجلايكوجين النامية.

أحد إنزيمات التفرع يُكوّن الرابطة الجلايكوسيدية α (1 \leftarrow 6)

يحفز إنزيم glycogen synthetase فقط تكوين الرابطة الجلايوسيدية α (1 \leftarrow 4) ، لذلك

يحتاج بناء الجلايكوجين إلى إنزيم آخر لتكوين الروابط الجلايكوسيدية α (1 \leftarrow 6) والتي تجعل الجلايكوجين جزيئاً متفرعاً. ويعتبر التفرع مهماً لأنه يزيد ذوبانية الجلايكوجين، بالإضافة إلى ذلك فإن ينشئ عدداً كبيراً من النهايات غير المختزلة التي تمثل مواضع تأثير إنزيمي glycogen phosphorylase و glycogen synthetase. وعلى ذلك فإن التفرع يزيد معدل بناء الجلايكوجين وتفككه.

يقوم إنزيم تفرع الجلايكوجين glycogen - branching enzyme بنقل مجموعة من ستة أو سبعة جزيئات جلوكوز من الطرف غير المختزل من أحد أفرع جزيء الجلايكوجين الذى يحتوى على الأقل على 11 وحدة جلوكوز إلى ذرة الكربون السادسة لأحد وحدات الجلوكوز فى نفس الفرع أو فرع آخر وبذلك تنشأ نقطة تفرع جديدة (شكل 18 - 5).



شكل 18 - 5

تكوين فرع جديد بواسطة إنزيم التفرع أثناء بناء الجلايكوجين

الإنزيمات المشتركة فى بناء وتفكك الجلايكوجين يتم تنظيمها بطريقة عكسية

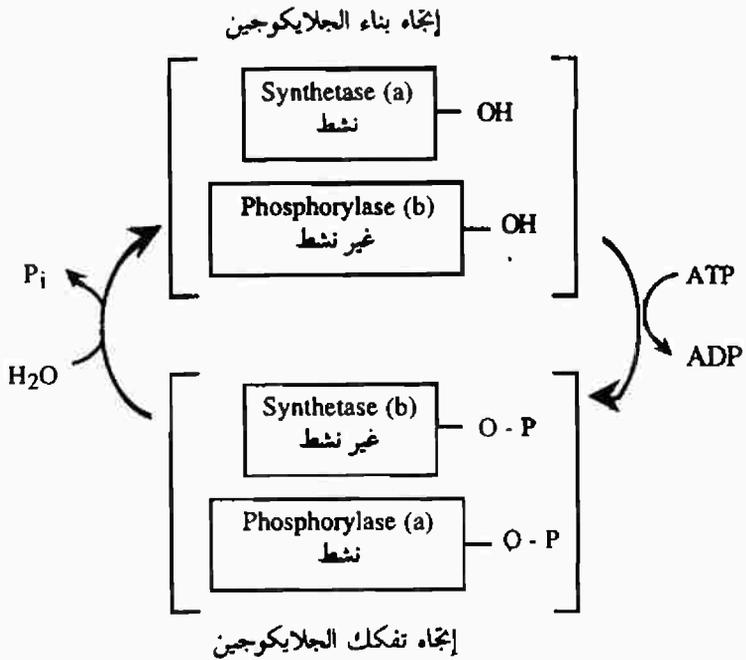
أوضحنا سالفاً أن تنظيم تفكك الجلايكوجين يتم بواسطة التعديل التساهمي لإنزيم التحلل الفوسفورى للجلايكوجين glycogen phosphorylase. فإنزيم phosphory-

phosphorylase (a) وهو الصورة غير الفعالة للإنزيم يتحول إلى الصورة الفعالة (a) phosphorylase بفسفرة الحمض الأميني سيرين في الإنزيم، ويتم هذا التحول بواسطة إنزيم phospho-ylase Kinase. من ناحية أخرى يتحول (a) phosphorylase إلى الصورة غير النشطة (b) Phosphorylase بواسطة phosphatase phosphorylase الذى ينشط بواسطة cAMP.

يوجد أيضا إنزيم glycogen synthetase فى صورة مُفسفرة وصورة غير مُفسفرة ولكنه يُنظَّم بطريقة عكسية لتنظيم إنزيم glycogen phosphorylase. فالصورة المفسفرة وهى (a) glycogen synthetase تكون نشطة، وتتحول إلى الصورة غير النشطة -glyco- gen synthetase (b) بإزالة مجموعة الفوسفات بواسطة protein kinase.

إنزيم glycogen phosphorylase وإنزيم glycogen synthetase ينظمان إذن بطريقة عكسية، فعندما ينشط أحدهما يثبط الآخر (شكل ١٨ - ٦). ويظهر من ذلك أن هذين الإنزيمين لا يكونان نشيطين سوياً فى نفس الوقت.

التوازن بين بناء وتفكك الجلايكوجين فى الكبد يتم تنظيمه باثنين من الهرمونات هما الإدرينالين adrenaline الذى يفرز من لب الكظر adrenal medulla وهرمون الجلوكاجون glucagon الذى يفرز بواسطة البنكرياس Pancreas. ويعمل هذان الهرمونات على تنظيم نسبة الصورة النشطة إلى الصورة غير النشطة للإنزيمان، فيشجع هورمون الإدرينالين تفكك الجلايكوجين فى الكبد والعضلات وذلك بزيادة نسبة phos-phorylase (a) إلى (b) phosphorylase ولكنه يخفض فى نفس الوقت نسبة (a) synthetase إلى (b) synthetase. وبالرغم من أن هورمون الجلوكاجون له نفس التأثير النهائى إلا أن تأثيره يتم بمسار مختلف.



شكل (١٨ - ٦)

التنظيم العكسى للإنزيمات glycogen synthetase و glycogen phosphorylase بواسطة عملية الفسفرة وإزالة الفسفرة. فتؤدى عملية الفسفرة إلى تنشيط الإنزيم الأول وتنشيط الإنزيم الثانى. إزالة الفسفرة من ناحية أخرى تؤدى إلى تنشيط الإنزيم الأول وتنشيط الإنزيم الثانى.

بعض الأمراض الوراثية فى أيض الجلايكوجين أمكن التعرف عليها

أمكن التعرف على بعض الأمراض الوراثية فى أيض الجلايكوجين التى تنتج عن نقص فى أحد الإنزيمات المشتركة فى مسار بناء أو تفكك الجلايكوجين. أولى هذه الأمراض هو النوع الأول (type I) اكتشف عام ١٩٢٩ بواسطة Von Gierke، وفى هذا المرض تكون بطن المصابين متضخمة نتيجة لكبير حجم الكبد، بالإضافة إلى ذلك فإن مستوى الجلوكوز فى الدم لا يرتفع بالحقن بهورمون الجلوكاجون. ولقد أمكن الكشف عن نقص إنزيم glucose 6-phosphatase فى كبد هؤلاء المرضى. فالخلل فى هذا الإنزيم

يؤدي إلى نقص سكر الدم hypoglycemia نتيجة لعدم تكوين الجلوكوز من جلوكوز ٦ - فوسفات، وهذا السكر المفسفر لا يترك الكبد لعدم نفاذه من غشاء البلازما. والنتيجة النهائية لذلك هو وجود الجللايكوجين في الكبد بكمية كبيرة وكذلك زيادة معدل الإنحلال السُكْرِي مع زيادة مستوى اللاكتات والبيروفات في الدم.

ومعروف في الوقت الحاضر أكثر من اثني عشر مرض وراثي مرتبطة ببناء أو تفكك الجللايكوجين، كل منها يرجع إلى نقص إنزيم محدد في مسار التفكك أو البناء (جدول ١٨ - ١).

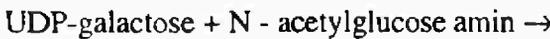
جدول ١٨ - ١

أمراض أبيض الجللايكوجين

الإنزيم الناقص	Type
Glucose 6-phosphatase	I
α (1 \leftarrow 4) glucosidase	II
Debranching enzyme	III
Branching enzyme	IV
Muscle phosphorylase	V
Liver phosphorylase	VI
Muscle phosphoFructokinase	VII
Liver phosphorylase Kinase	VIII

البناء الحيوي لسكر اللاكتوز

تحتوي معظم أنسجة الفقاريات على إنزيم galactosyltransferase، الذي يحفز نقل سكر الجللاكتوز إلى N - أسيتايل جلوكوز أمين N-acetylglucose amine.



ويمثل هذا التفاعل أحد خطوات البناء الحيوى للجزء الكربوهيدراتى فى الجلايكوبروتينات glycoproteins، إلا أن الجالاكتوز يمثل أيضا مادة بادئه فى بناء سكر اللاكتوز فى الغدة الثديية المقرزة لللبن. فى هذه الغدة يشترك أيضا إنزيم galactose-ytransferase فى بناء سكر اللاكتوز بطريقة غير عادية، فعند بدء إفراز اللبن يتغير تخصص هذا الإنزيم فى الغدة الثديية حيث يقوم بنقل سكر الجالاكتوز المرتبط باليوريدين ثنائى الفوسفات (UDP) إلى الجلوكوز لتكوين اللاكتوز.



وهذا الإنزيم الجديد يدعى lactose synthase.

ويتم التغير فى تخصص إنزيم galactosyltransferase بارتباطه ببروتين الفالاکتو البيومين α -lactoalbumin وتكوين المتراكب galactosyltransferase - lactoalbumin. وبروتين الفالاکتو البيومين الذى يعتبر محور إنزيمى en-lactose synthase. zyme modifier يتكون فى الغدة الثديية تحت تأثير الهرمونات المستحثة لإضرار اللبن.

المراجع

- Bent, H. A.: Energy and Exercise," J. Chem. Ed., Vol. 55, nos. 7 - 12, July - December (1978)
- Coon, E. E., P. K. Stumpf, G. Breuning, and R. H. Doi: Outlines of Biochemistry, (5th ed.), John Wiley os sons, New York, 1987.
- Cunningham, E. B.: Biochemistry: Mechanisms of Metabolism, McGraw-Hill, New York, 1978.
- Dickens, F., P. J. Randle, and W. J. Whelan (eds.): Carbohydrate Metabolism and Its Disorders. Vols. I and II, Academic, New York, 1973.
- Fletterick, R. J., and N. B., Madsen: The Structure and Related Functions of Phosphorylase a. Ann. Rev. Biochem. 49: 31 - 61 (1980).
- Hanson, R. W., and M. A. Mehlman (Eds.): Gluconeogenesis Its Rogulation in Mammalian Species. New York, Wiley, 1976.
- Hers. H. G.: The Control of Glycogen Metabolism in the Liver. Ann. Rev. Biochem. 45: 167 - 190 (1976).
- Howell, R. R.: "The Glycogen Storage Diseases," in J. B. Stanbury, I. B. Wyngaarden. and D. S. Frederickson (eds.), The Metabolic Basis of Inherited disease, 4th ed., McGraw-Hill, New York, 1978.

Katz, J., and R. Rognstad: "Futile Cycles in the Metabolism of Glucose,"
Curr. Top. Cell Regul., 10: 238 - 287 (1976).

Lehninger, A. L.: Principles of Biochemistry, Worth, New York, 1982.

Metzler, A.: Biochemistry: The Chemical Reactions of Living Cells,
Academic Press, New York, 1977.

Newsholme, E. A., and B. Crabtree: Substrate Cycles in Metabolic Regulation and in Heat Generation. Biochem. Soc. symp 41: 61 - 109, 1976.

Newsholme, E. A., and C. Start: Regulation in Metabolism, Wiley, New York, 1973.

Strayer, L.: Biochemistry, 2nd ed., Freeman, San Francisco, 1981.

stumpf, P. K., and E. E. Conn (eds.): The Biochemistry of Plants, Vol. 4,
Academic Press, New York, 1981.

Wood, W. B., J. H. Wilson, R. M. benbow, and L. E. Hood: Biochemistry: A Problems Approach, Benjamin, Menlo Park, Calif, 1974.

Zubay, G. (Coord. author): Biochemistry, Addison-Wesley, Reading, Mass., 1983.

تمارين

١- أجب عن الجمل التالية بصح أو خطأ - وإذا كانت خطأ إشرح لماذا؟

(أ) عمليات البناء الحيوى تنتج ATP و NADPH.

(ب) عندما ينتج PP_i فى تفاعل بناء فى الخلية فإنه يتحلل إلى $2 Pi$ وبذلك يُنتج ٦ كيلو سعر / مول إضافية.

(ج) مسار الهدم والبناء لبعض الأيضات يكون متماثل. إتجاه التدفق فى هذه المسارات ينظم ببساطة بواسطة الإمداد أو الإحتياج عند أى من نهايتى المسار.

(د) فى عديد من مسارات البناء فإن الخطوة الأخيرة تُحفز بواسطة إنزيم مُنظم الذى يثبط بواسطة ناتج تفاعله وهو الناتج النهائى للمسار.

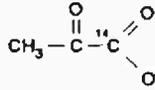
(هـ) المؤثر التنظيمى cAMP له تأثير عكسى على تفكك وبناء الجلايكوجين.

(و) المواد البادئة لبناء الكربوهيدرات فى الخلايا الحيوانية يمكن أن تكون البيروفات، أسيتايل-CoA أو أى من المركبات الوسيطة فى دوره حمض الستريك.

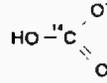
٢ - أكتب المعادلة الإجمالية لتكوين الجلوكون من أسيتايل-CoA فى الخلية البكتيرية التى تحتوى على إنزيمات دوره الجلايكولات glyoxalate cycle.

٣ - هل من الممكن الحصول على تكوين نهائى للجلوكون من البيروفات إذا تم تثبيط كل من دوره حمض الستريك والفسفرة المصاحبة للأكسدة بصورة تامة.

٤ - مستخلص كبدى له القدرة على القيام بتفاعلات الأيض الطبيعية حُصن فى تجربتين منفصلتين مع أحد المادتين البادئتين التالين المعلمان بالكربون ١٤



1- ¹⁴C- Pyruvate

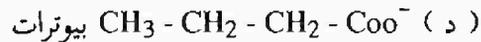
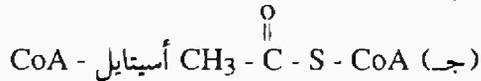
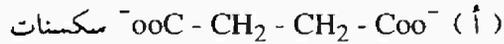


¹⁴C- Bicarbonata

تتبع مسار كل مادة بادئة خلال الجلوكونيوجنيسيس . وضح موضع ¹⁴C فى كل المركبات الوسيطة وفى الناتج النهائى (الجلوكوز).

٥ - ما هو تأثير زيادة تركيز ATP و AMP على النشاط الحفزى لإنزيمى fructose diphosphatase و phosphofructokinase ؟ ما هى النتيجة المنطقية لتأثير ATP و AMP على التدفق النسبى للأيضات خلال مسار الجلوكونيوجنيسيس والإنحلال السكرى؟

٦ - وضح بالتفاعلات الإنزيمية المعروفة أى من المواد التالية تعتبر مواد جلوكوجينية - glu cogenic



٧ - أكتب المعادلة المترنة لتكوين الجلايكوجين من الجالاكتوز.

٨ - أكتب المعادلة المترنة لتكوين الجلوكوز من الفركتوز فى الكبد.

٩ - حضنت عينة من الجلايكوجين المستخلصة من مريض بأحد أمراض الكبد مع الأرتوفوسفات، إنزيم phosphorylase، إنزيم transferase و debranching en-

zyme. وجد أن نسبة جلوكوز ١ - فوسفات إلى الجلوكوز المتكون فى هذا

المخلوط تكون ١٠٠. ما هو نوع الخلل الإنزيمى الأكثر احتمالاً فى هذا المريض ؟

١٠ - أعطى تفسيراً لزيادة كمية الجللايكوجين فى مرض أبيض الجللايكوجين النوع I

(Von Gierkess disease).

١١ - عندما يقوم الشخص الطبيعى بمجهود عضلى مكثف يحدث إرتفاع سريع فى

مستوى اللاكتات فى الدم وبعد نهاية المجهود العضلى يحدث إنخفاض بطىء فى

مستوى اللاكتات.

(أ) ما هو سبب الإرتفاع السريع فى اللاكتات ؟

(ب) ما هو سبب الإنخفاض فى مستوى اللاكتات بعد الإنتهاء من المجهود

العضلى ؟ لماذا يكون الإنخفاض فى مستوى اللاكتات أكثر بطئاً عن

الإرتفاع فى مستواها ؟

(ج) لماذا لا يكون مستوى اللاكتات صفر أثناء حالة الإسترخاء ؟

البناء الحيوى للبيدات

Biosynthesis of Lipids

يعتبر البناء الحيوى لثلاثى أسايل الجليسرولات من عمليات الأيض النشطة فى الحيوانات والنباتات ذات البذور الزيتية لمقدرتها على تخزين ثلاثى أسايل الجليسرولات بكميات كبيرة. فالإنسان مثلاً له قدرة محدودة فى تخزين الجلايكوجين بينما يستطيع تخزين كمية كبيرة من ثلاثى أسايل جليسرول التى تمثل مخزون لطاقة الأيض. الفوسفوجليسيريدات والأسفنجوليبيدات والكوليستيرول وهى مكونات أساسية للأغشية البيولوجية تبنى بصورة مستمرة بواسطة الحيوانات لدخول هذه الأغشية فى تحول أبيضى metabolic turnover، ففترة نصف حياة الليبيدات الفوسفورية فى أغشية خلايا كبد الفأر أقل من ثلاثة أيام.

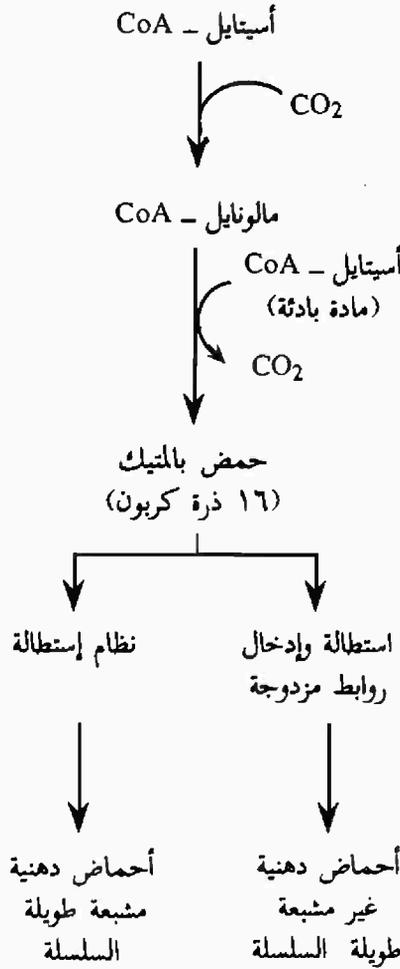
سنبداً هذا الفصل بشرح البناء الحيوى للأحماض الدهنية، وهى الوحدات البنائية الأساسية فى ثلاثى أسايل الجليسرولات والليبيدات القطبية، ثم ننتقل بعد ذلك إلى البناء الحيوى لثلاثى أسايل جليسرول والليبيدات الفوسفورية والكوليستيرول.

بناء الأحماض الدهنية يتم بمسار مختلف عن مسار تفككها

بالرغم من أنه ظل يُعتقد لفترة طويلة أن بناء الأحماض الدهنية طويلة السلسلة يتم بمسار إنعكاسى لتفاعلات تفككها بالأكسدة بيتا، إلا أنه معروف فى الوقت الحالى أن بناء

الأحماض الدهنية يتم بمسار مختلف. وأهم خصائص مسار بناء الأحماض الدهنية (شكل

١٩ - ١) هي:



شكل (١٩ - ١)

مسار بناء الأحماض الدهنية

١ - بناء الأحماض الدهنية يتم في السيتوسول بينما تفككها يتم في الميتوكوندريا.

٢ - المركبات الوسيطة في مسار بناء الأحماض الدهنية تكون مرتبطة بمجموعة

السلفهيدريل في البروتين الحامل للأسايل acyl carrier protein (ACP)، بينما

تكون المركبات الوسيطة في مسار التفكك مرتبطة بالمرافق الإنزيمى A (CoA).

٣ - عدد كبير من الإنزيمات التى تخفز بناء الأحماض الدهنية فى الكائنات الراقية توجد فى هيئة مترابك إنزيمى يدعى fatty acid synthetase ، بالمقارنة فإن إنزيمات التفكك لا تظهر فى صورة متجمعة أو مترابكة.

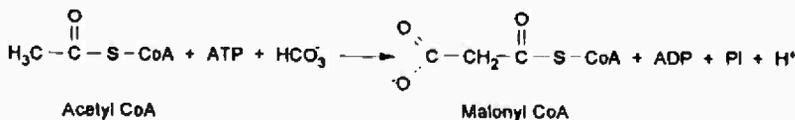
٤ - تستطيل سلسلة الحمض الدهنى النامى بالإضافة المتعاقبة لواحدات ثنائية الكربون التى تشتق من أسيتايل مرافق إنزيمى A . مع ذلك فإن المركب النشط المانح للوحدات ثنائية الكربون فى خطوات الإستطالة هو مالوناييل - ACP ، حيث يدفع تحرر CO₂ التفاعل فى إجهاد البناء.

٥ - العامل المختزل فى بناء الأحماض الدهنية هو NADPH الذى يتكون من مسار فوسفات البنترولوز أو من NADH .

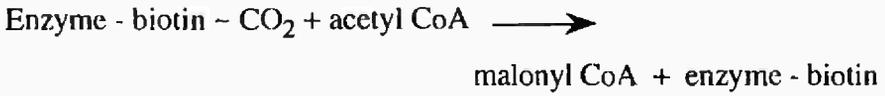
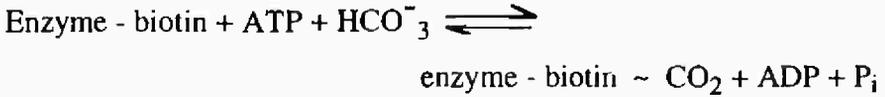
٦ - الإستطالة التى تتم بواسطة fattyacid synthetase complex تقف عن حد تكوين حمض البالميتيك (palmetic acid) ١٦ ذره كربون ، والإستطاله الإضافية أو إنشاء الروابط المزدوجة يتم بواسطة أنظمة إنزيمية أخرى.

تكوين مالوناييل مرافق إنزيمى A هو الخطوة الأولى فى مسار بناء الأحماض الدهنية

بالرغم من أن مالوناييل مرافق إنزيمى A (malonyl CoA) هو المادة البادئة المباشرة لمعظم الوحدات ثنائية الكربون التى تدخل فى بناء الأحماض الدهنية، فإنه يتكون من أسيتايل مرافق إنزيمى A (acetyl CoA) فى السييتوسول. وعلى ذلك فإن بناء الأحماض الدهنية يبدأ بإدخال مجموعة الكربوكسيل فى أسيتايل مرافق إنزيمى A وتكوين مالوناييل مرافق إنزيمى A.



يحفز هذا التفاعل إنزيم acetyl CoA carboxylase الذى يحتوى على البيوتين biotin كمجموعة تعويضية. ويمثل هذا التفاعل تفاعل كربوكسلة البيروفات فى أنه يتم فى خطوتين، فى الخطوة الأولى ترتبط مجموعة الكربوكسيل مع البيوتين المرتبط بالإنزيم باستخدام طاقة ATP، ثم تنتقل فى الخطوة التالية مجموعة الكربوكسيل المنشطة من هذا المركب الوسيط إلى أستيتايل مرافق إنزيمى A ويتكون المالنابل مرافق إنزيمى A.

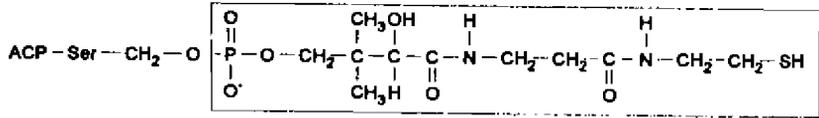


يوجد إنزيم acetyl CoA carboxylase فى الكائنات مميزة النواة فى صورة نشطة وصورة غير نشطة، والتحول الإنعكاسى بين هاتين الصورتين يمثل طريقة فعالة للتحكم فى نشاط الإنزيم. فتعمل السترات كمنشط ألوستيرى حيث تغير موضع الإتران للإنزيم فى إتجاه الصورة النشطة. بالمقارنة فإن بالميتايل مرافق إنزيمى A (Palmitoyl CoA) وهو الناتج النهائى لمسار البناء يثبط تفاعل تكوين المالنابل مرافق إنزيمى A.

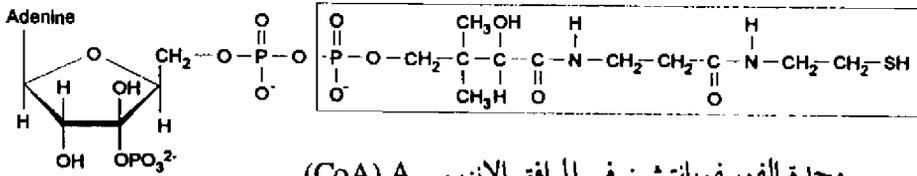
النظام الإنزيمى لبناء الأحماض الدهنية يحتوى على ستة إنزيمات والبروتين الحامل للأسايل

الإنزيمات التى تشتمل فى بناء الأحماض الدهنية المشبعة طويلة السلسلة من أستيتايل مرافق إنزيمى A والمالنابل مرافق إنزيمى A و NADPH تدعى نظام بناء الأحماض الدهنية fatty acid synthetase system. ويحتوى هذا النظام الإنزيمى على ستة إنزيمات والبروتين الحامل للأسايل. وكل الخلايا الحية من E. Coli إلى خلايا الكائنات الراقية يبدو أنها تبنى الأحماض الدهنية بنفس التفاعلات. مع ذلك فإن هناك إختلاف فى تركيب وتنظيم الإنزيمات التى تحفز هذه التفاعلات، وفى الكائنات الراقية توجد هذه الإنزيمات فى صورة متراكب إنزيمى multienzyme complex، بالمقارنة فإن هذه الإنزيمات فى البكتريا لا توجد فى صورة متراكب إنزيمى.

البروتين الحامل للأسايل (ACP) بروتين صغير ثابت تجاه الحرارة ويحتوى على ٤ - فوسفوبانتيثين 4 - phosphopantetheine كمجموعة تعويضية (شكل ١٩ - ٢). وفى الحيوانات الراقية يوجد البروتين الحامل للأسايل فى مركز المتراكب الإنزيمى، والدور الذى يقوم به البروتين الحامل للأسايل فى بناء الأحماض الدهنية يماثل الدور الذى يقوم به المرافق الإنزيمى A فى أكسدة الأحماض الدهنية. فتربط مجموعات الأسايل الوسيطة عن طريق مجموعة (-SH) فى البروتين الحامل للأسايل أثناء تفاعلات البناء، بينما فى أكسدة الأحماض الدهنية تربط مجموعات الأسايل الوسيطة بالمرافق الإنزيمى A.



وحدة الفوسفوبانتيثين فى البروتين الحامل للأسايل (ACP)



وحدة الفوسفوبانتيثين فى المرافق الإنزيمى A (CoA)

شكل (١٩ - ٢)

مجموعة فوسفوبانتيثين هى الوحدة المنشطة فى ACP و CoA

دورة الاستطالة فى بناء الحمض الدهنى تشتمل على ستة تفاعلات

لقد ساعد فصل العناصر الإنزيمية لنظام بناء الأحماض الدهنية فى البكتريا فى معرفة خطوات بناء الأحماض الدهنية (جدول ١٩ - ١). ومن الثابت أن التفاعلات المشتمة فى بناء الأحماض الدهنية فى الكائنات الراقية يماثل بدرجة كبيرة تلك الموجودة فى البكتريا.

التفاعلات الأساسية فى بناء الأحماض الدهنية

الخطوة	التفاعل	الإنزيم
1	$\text{Acetyl CoA} + \text{HCO}_3^- + \text{ATP} \rightarrow \text{malonyl CoA} + \text{ADP} + \text{P}_i + \text{H}^+$	Acetyl CoA Carboxylase
2	$\text{Acetyl CoA} + \text{ACP} \rightleftharpoons \text{acetyl - ACP} + \text{CoA}$	Acetyl transacylase
3	$\text{Malonyl CoA} + \text{ACP} \rightleftharpoons \text{malonyl - ACP} + \text{CoA}$	Malonyl transacylase
4	$\text{Acetyl - ACP} + \text{malonyl - ACP} \rightarrow \text{acetoacetyl - ACP} + \text{ACP} + \text{CO}_2$	Acyl-malonyl - ACP Condensing enzyme
5	$\text{Acetoacetyl - ACP} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{D-3-hydroxybutyryl - ACP} + \text{NADP}^+$	β -ketoacyl - ACP - reductase
6	$\text{D-3-Hydroxybutyryl - ACP} \rightleftharpoons \text{Crotonyl - ACP} + \text{H}_2\text{O}$	3 - Hydroxyacyl - ACP
7	$\text{Crotonyl - ACP} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{butyryl - ACP} + \text{NADP}^+$	- dehydratase Enoyl - ACP - reductase

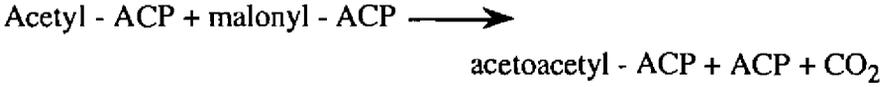
يبدأ طور الإستطالة فى بناء الأحماض الدهنية بتكوين أسيتايل - ACP ومالوناييل - ACP ، يحفز هذين التفاعلين إنزيمى acetyl transacylase و malonyl transacylase على التوالى .



فى حين يكون إنزيم malonyl transacylase على درجة كبيرة من التخصص حيث يقوم فقط بنقل مجموعة المالوناييل إلى البروتين الحامل للأسايل ، نجد أن إنزيم acetyl

transacylase يمكن أن ينقل مجموعات أسايل أخرى خلاف مجموعة الأستاييل ولكن ربما بمعدل أقل .

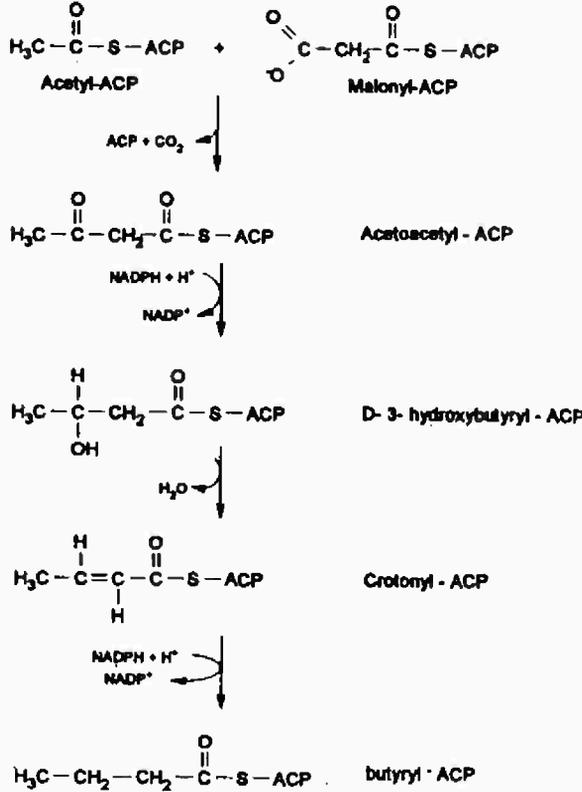
فى الخطوة التالية يتفاعل أستاييل - ACP مع مالوناييل - ACP ويتكون أستيو أستاييل acyl-malonyl - ACP condensing en- يحفز تفاعل التكثيف هذا إنزيم - zyme .



وفى هذا التفاعل تتكون وحدة رابعة الكربون من وحدة ثنائية الكربون ووحدة ثلاثية الكربون مع تحرير ثانى أكسيد الكربون. والآن نتساءل، لماذا لا يتم التفاعل بين وحدتين ثنائية الكربون؟. الإجابة على ذلك تكمن فى أن الإتران فى بناء أستيو أستاييل - ACP يكون غير مناسب عند تكوينه من جزيئين أستاييل - ACP، بالمقارنة فإن الإتران يكون مناسباً لتكوين أستيو أستاييل - ACP إذا استخدم مالوناييل - ACP كأحد مواد التفاعل لأن إزالة مجموعة الكربوكسيل يشارك جوهرياً فى خفض الطاقة الحرة للتفاعل. وفى الحقيقة فإن ATP يشارك بطريق غير مباشر فى دفع تفاعل التكايف، فيستخدم ATP فى تكوين مركب غنى بالطاقة فى تفاعل إدخال مجموعة الكربوكسيل فى أستاييل - ACP وتكوين مالوناييل - ACP. والطاقة الحرة المخزنة فى مالوناييل - ACP فى تفاعل الكريبكسلة تتحرر بإزالة مجموعة الكربوكسيل فى تفاعل تكوين أستيو أستاييل - ACP. وبالرغم من أهمية أيون البيكربونات فى بناء الأحماض الدهنية فإن ذرة كربون أيون البيكربونات لا تظهر فى الناتج النهائى، ولكن تشتق كل ذرات الكربون فى الأحماض الدهنية التى تحتوى على عدد زوجى من ذرات الكربون من أستاييل - CoA.

الخطوات الثلاثة التالية فى بناء الأحماض الدهنية تقوم بإختزال مجموعة الكربونيل إلى مجموعة ميثيلين (-CH₂-) (شكل ١٩ - ٣). تبدأ هذه التفاعلات بإختزال أستيو أستاييل - ACP إلى D - ٣ - هيدروكسى بيوترايل - ACP. ويختلف هذا التفاعل عن التفاعل المقابل فى مسار تفكك الأحماض الدهنية فى نقطتين: (١) المتشكّل

الإيماري D - وليس L - هو ناتج التفاعل، (2) NADPH هو العامل المختزل بينما NAD^+ هو العامل المؤكسد في مسار التفكك.



شكل ١٩ - ٣

سلسلة التفاعلات المشتملة في بناء الأحماض الدهنية: تكثيف وإختزال وإزالة جزيء ماء، وإختزال. المركبات الوسيطة الموضحة هنا تنتج من الدورة الأولى لعملية البناء.

في الخطوة التالية يُزال جزيء ماء من D - ٣ - هيدروكس بيوترايل - ACP ويتكون كروتونايل - ACP الذي يحتوي على رابطة مزدوجة في الوضع المخالف trans. أما الخطوة الأخيرة في الدورة تشمل إختزال كروتونايل - ACP إلى بيوترايل - ACP،

والعامل المختزل فى هذا التفاعل هو NADPH بينما FAD هو العامل المؤكسد فى التفاعل المقابل فى مسار انفكك. وبذلك فإن التفاعلات الثلاثة الأخيرة تقوم بتحول أسيتو أسيتايل - ACP إلى بيوترايل - ACP وهو ناتج دورة الإستطالة الأولى.

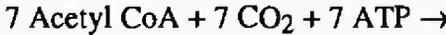
فى الدورة الثانية لبناء الأحماض الدهنية يتكثف بيوترايل - ACP مع مالوناييل - ACP ويتكون بيتا - كيتو أسايل - ACP (β-ketoacyl - ACP) الذى يحتوى على ستة ذرات كربون، ويقابل هذا التفاعل التفاعل الأول فى الدورة الأولى. الإختزال ثم إزالة جزئ ماء ثم إختزال آخر تحول بيتا - كيتو أسايل - ACP إلى أسايل - ACP (acyl - ACP) يحتوى على ستة ذرات كربون الذى يدخل فى دورة إستطالة جديدة. وتستمر دورات الإستطالة حتى يتكون أسايل - ACP تحتوى مجموعة الأسايل فيه على ١٦ ذرة كربون، وهذا الناتج لا يمثل مادة خاضعة لإنزيم التكتيف ولكنه يتحلل ليكون حمض البالمتيك Palmitic acid والبروتين الحامل للأسايل ACP.

المعادلة الكلية لبناء الحمض الدهنى

المعادلة الإجمالية لبناء حمض البالمتيك هى:



ومعادلة تكوين مالوناييل - ACP المستخدم فى التفاعل السابق هى:

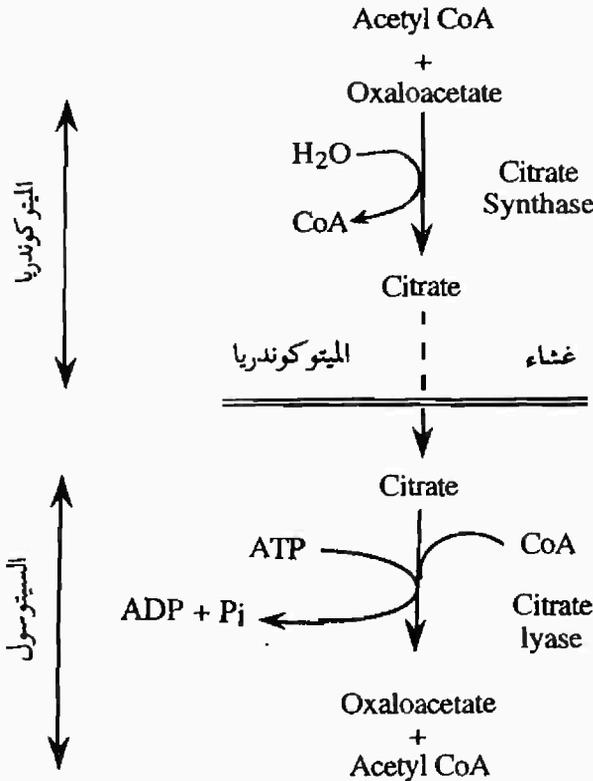


وعلى ذلك فإنه يمكن التعبير عن بناء البالميتات بالمعادلة التالية:



السترات تحمل مجموعات الأستاتيل من الميتوكوندريا إلى السيتوسول لبناء الأحماض الدهنية

يحتاج بناء البالميتات إلى ٨ جزئيات أستاتيل - CoA و ١٤ جزئ NADPH و ٧ جزئيات ATP. بناء الأحماض الدهنية يتم في السيتوسول بينما أستاتيل - CoA يتكون من البيروفات في الميتوكوندريا، لذلك يكون من الضروري نقل أستاتيل - CoA من الميتوكوندريا إلى السيتوسول لبناء الأحماض الدهنية. ولما كان غشاء الميتوكوندريا غير منفذ لأستاتيل - CoA، لذلك تقوم السترات بنقل مجموعة الأستاتيل عبر غشاء الميتوكوندريا الداخلي إلى السيتوسول (شكل ١٩ - ٤). تتكون السترات في مادة



شكل ١٩ - ٤

نقل أستاتيل - CoA من الميتوكوندريا إلى السيتوسول.

الأساس للميتوكوندريا بتكثيف أستاييل - CoA مع أوكسالوأسيتات تحت حفز إنزيم Ci- trate Synthase ثم تنفذ عبر غشاء الميتوكوندريا إلى السيتوسول حيث تتفكك بواسطة إنزيم Citrate lyase



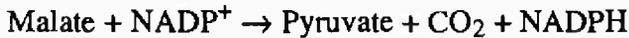
وعلى ذلك فإن أستاييل - CoA والأوكسالوأسيتات يُنقلان من الميتوكوندريا إلى السيتوسول على حساب طاقة ATP.

مصادر العامل المختزل NADPH المستخدم فى بناء الأحماض الدهنية

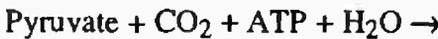
العامل المختزل NADPH المستخدم فى الخطوات المشتملة على عملية إختزال فى مسار بناء الأحماض الدهنية ينشأ من مصدرين: المصدر الأول من تفاعل إزالة مجموعة الكربوكسيل بالأكسدة من المالات. فالأوكسالو أسيتات التى تتكون من نقل مجموعة الأستاييل إلى السيتوسول يجب أن تعود إلى الميتوكوندريا، وبما أن غشاء الميتوكوندريا الداخلى غير منفذ للأوكسالو أسيتات، لذلك تُختزل الأوكسالو أسيتات إلى المالات بإستخدام NADH، يحفز هذا التفاعل إنزيم malate dehydrogenase.



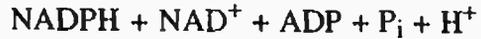
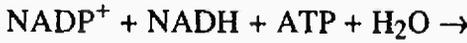
فى الخطوة الثانية تُزال مجموعة الكربوكسيل بالأكسدة من المالات بواسطة إنزيم NADP^+ - linked malate enzyme.



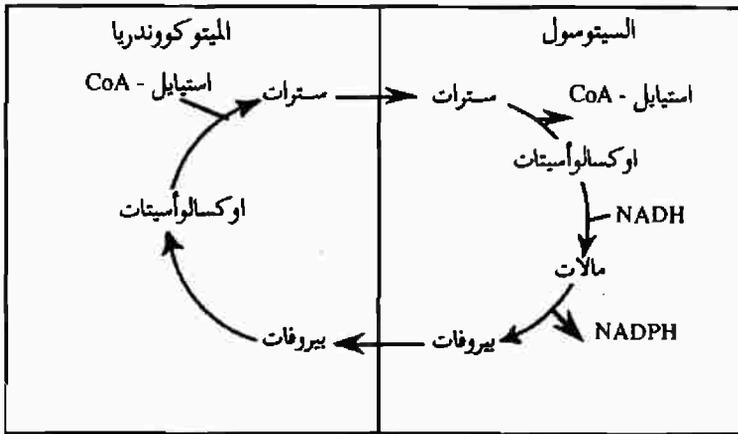
والبيروفات الناتجة من هذا التفاعل تعبر غشاء الميتوكوندريا حيث تتحول إلى الأوكسالو أسيتات تحت حفز إنزيم pyruvate carboxylase.



ومجموع هذه التفاعلات الثلاث هو:



وعلى ذلك فإنه يتولد جزيء NADPH بانتقال جزيء أستاييل - CoA من الميتوكوندريا إلى السيتوسول (شكل ١٩ - ٥)، أى يتكون ثمانية جزيئات NADPH بانتقال ثمانية جزيئات NADPH أستاييل - CoA إلى السيتوسول لبناء البالميتات. أما جزيئات NADPH الستة الباقية اللازمة لبناء البالميتات تنشأ من مسار فوسفات البنترول.



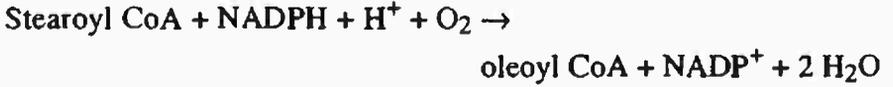
شكل ١٩ - ٥

نقل أستاييل - CoA من الميتوكوندريا إلى السيتوسول يصاحبه تحول NADH إلى NADPH.

استطالة البالميتات وإنشاء الروابط المزدوجة يتم بأنظمة إنزيمية مساعدة

الناجى النهائى لنظام بناء الأحماض الدهنية fatty acid synthetase هو حمض البالميتيك. فى الكائنات مميزة النواه تتكون الأحماض الدهنية الأطول من حمض البالميتيك بواسطة نظام إنزيمى يرتبط بالشبكة الأندوبلازمية endoplasmic reticulum (يعرف أيضا بالنظام الميكروسومى microsomal sysem). وتم الإستطالة بهذا النظام بإضافة وحدات ثنائية الكربون فى صورة مالوناييل - CoA إلى النهاية الكربوكسيلية للأحماض الدهنية المشبعة

وغير المشبعة. ويقوم النظام الميكروسومى أيضا بإدخال الروابط المزدوجة فى أسايل - CoA طويلة السلسلة. مثال ذلك تحول استياريل - CoA (Stearoyl CoA) إلى اولليل - CoA (oleoyl CoA) يتم بإدخال رابطة مزدوجة فى الوضع المضاهى بين ذرة الكربون التاسعة والعاشر (Cis Δ^9) بواسطة إنزيم fatty acyl CoA oxygenase الذى يستخدم NADPH (أو NADH) والأكسجين الجزيئى.



ويمكن تكوين عدد كبير من الأحماض الدهنية غير المشبعة من حمض الأوليك -Oleic acid بتعاون تفاعلات الإستطالة وإدخال الروابط المزدوجة. مثال ذلك يمكن إطالة حمض الأوليك إلى حمض دهنى يحتوى على عشرين ذرة كربون ورابطة مزدوجة فى الوضع المضاهى بين ذرة الكربون ١١ و ١٢ (Cis Δ^{11} 20:1) بإضافة وحدة ذات ذرتين كربون. والبديل عن ذلك هو إدخال رابطة مزدوجة فى حمض الأوليك وتكوين حمض اللينولييك linoleic acid.

تفتقر الثدييات إلى الإنزيمات التى تقوم بإدخال الروابط المزدوجة فيما وراء ذرة الكربون التاسعة فى سلسلة الحمض الدهنى، وعلى ذلك فإن الثدييات لا تستطيع بناء حمض اللينولييك linoleic acid وحمض اللينولينيك linolenic acid التى تدعى بالأحماض الدهنية الأساسية essential fatty acids. والاصطلاح أساسى يعنى ضرورة وجود هذه الأحماض فى غذاء الثدييات لأنها غير قادرة على بنائها ذاتيا فى أجسامها.

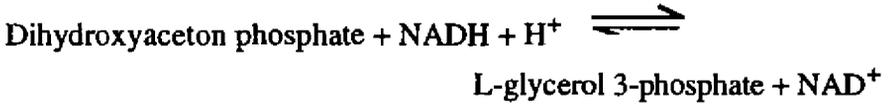
تنظيم بناء الأحماض الدهنية

يكون بناء الأحماض الدهنية نشطاً عند زيادة مستوى الكربوهيدرات وإنخفاض مستوى الأحماض الدهنية، فتركيز السترات فى السيتوسول هى أهم عوامل تنظيم بناء الأحماض الدهنية. فعند زيادة مستوى السترات فى الميتوكوندريا فإنها تنتقل إلى السيتوسول حيث تمثل إشارة إلى إمتلاء دورة حمض الستريك بجزئيات الوقود، وأن أسيتايل - CoA الزائد يجب تحويله إلى دهون. فالسترات التى تعمل كمؤثر موجب لإنزيم acetyl CoA car-

boxylase عند إرتباطها بالإنزيم تزيد من نشاطه وبذلك يزيد معدّل تحوّل أسيتايل CoA - إلى مالوناييل - CoA. من ناحية أخرى فإنه عند زيادة مستوى بالميتويل - CoA وهو الناتج النهائى لسلسلة البناء بواسطة fatty acid synthetase فإنه يعمل كمثبط اللوستيرى أو مؤثر سلبى لإنزيم Acetyl CoA Carboxylase. بالميتويل - CoA يثبط أيضا إنتاج NADPH بواسطة إنزيم glucose 6-phosphate dehydrogenase الذى يحفز أولى تفاعلات مسار فوسفات البنتوز، والنتيجة النهائية هو خفض مستوى NADPH ومعدّل بناء الأحماض الدهنية.

حمض الفوسفاتيديك مركب وسيط فى بناء ثلاثى أسايل الجليسرولات والفوسفوجليسيريدات

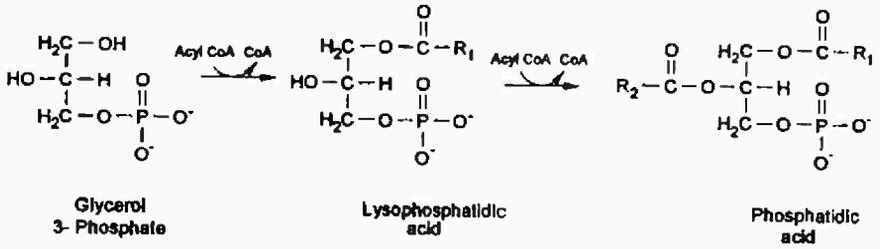
يمثّل حمض الفوسفاتيديك phosphotidic acid (ثنائى أسايل جليسرول ٣ - فوسفات diacylglycerol 3-phosphate) مركب وسيط عام فى بناء ثلاثى أسايل جليسرولات triacylglycerols والفوسفوجليسيريدات phosphoglycerides. ونقطة البداية فى بناء حمض الفوسفاتيديك هى جليسرول ٣ - فوسفات الذى يتكون أساساً من ثنائى هيدروكسى أسيتون فوسفات بواسطة إنزيم glycerol phosphate dehydrogenase.



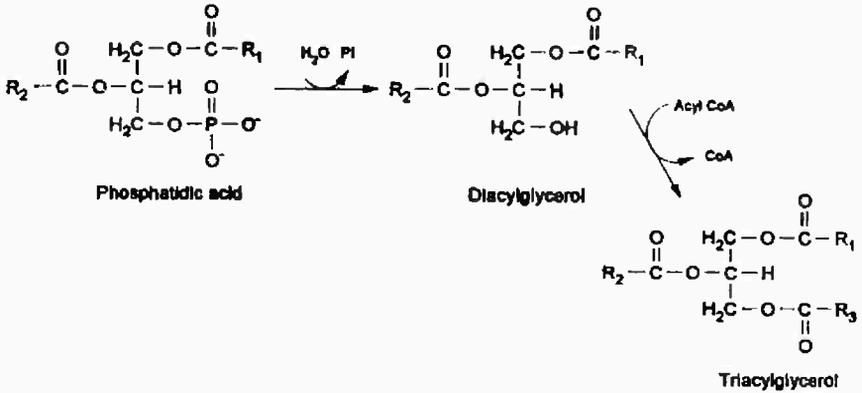
يمكن أن يتكون جليسرول ٣ - فوسفات أيضا بفسفرة الجليسرول تحت حفز إنزيم glycerol kinase.



يبدأ تكوين حمض الفوسفاتيديك بأسيلة acylation جليسرول ٣ - فوسفات بواسطة أسايل - CoA وتكوين حمض ليسوفوسفاتيديك lysophosphatidic acid الذى يتحوّل إلى حمض الفوسفاتيديك بتفاعل أسيلة آخر مع جزئى ثانى من أسايل - CoA. ويحفز تفاعلات الأسيلة إنزيم glycerophosphate acyl transferase.



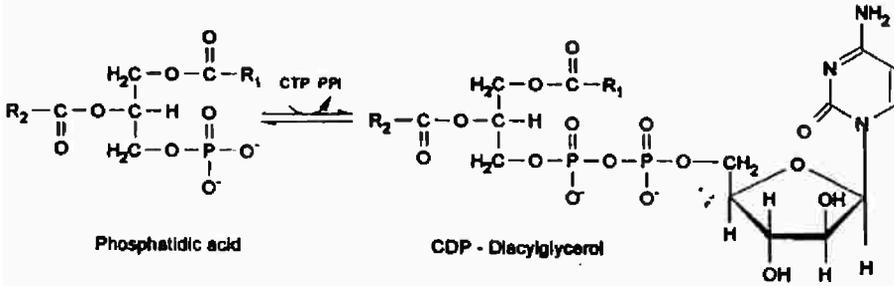
تتشعب مسارات البناء عند حمض الفوسفاتيديك، ففي مسار بناء ثلاثي أسايل الجليسرولات يتميه حمض الفوسفاتيديك بواسطة إنزيم فوسفاتيز Phosphatase متخصص يُعطي ثنائي أسايل الجليسرول diacylglycerol. ثم يتم أسيلة هذا المركب الوسيط إلى ثلاثي أسايل الجليسرول في تفاعل يحفز بإنزيم diglyceride acyl transferase.



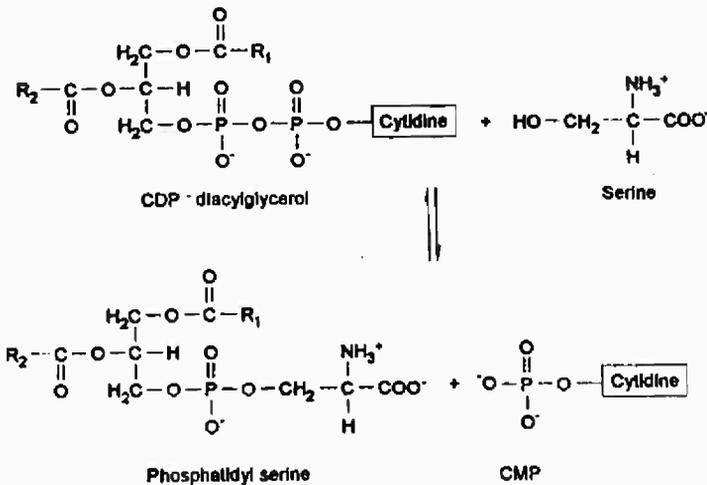
سائتين ثنائي الفوسفات - ثنائي أسايل الجليسرول هو المركب الوسيط النشط في البناء الجديد للفوسفوجليسيريدات

توجد عدة مسارات مختلفة لبناء الفوسفوجليسيريدات. فمسار البناء الجديد de novo pathway يبدأ بتكوين سائتين ثنائي الفوسفات - ثنائي أسايل جليسرول - cytidine diphosphate diacylglycerol (CDP - diacylglycerol) من حمض الفوسفاتيديك والسائتين ثلاثي الفوسفات (CTP) cytidine triphosphate، تحت حفز إنزيم phospho-

phatidate cytidyl transferase، ويدفع التفاعل للأمام بتحليل البيروفوسفات (PPi) إلى الفوسفات (Pi).



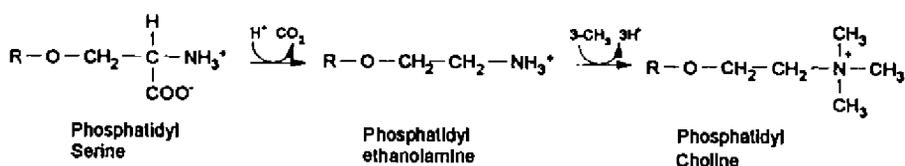
وحدة الفوسفاتيديل المنشطة تتفاعل في الخطوة التالية مع مجموعة الهيدروكسيل في السيرين ويتكون فوسفاتيديل سيرين phosphatidyl serine والسيتدين أحادي الفوسفات (CMP)، يحفز هذا التفاعل إنزيم phosphatidylserine Synthase.



ويتضح من ذلك أن الدور الذى تقوم به نيوكليوتيدات السائتين فى بناء الفوسفوجليسيريدات يماثل الدور التى تقوم به نيوكليوتيدات اليوريدين فى بناء الجلايكوجين.

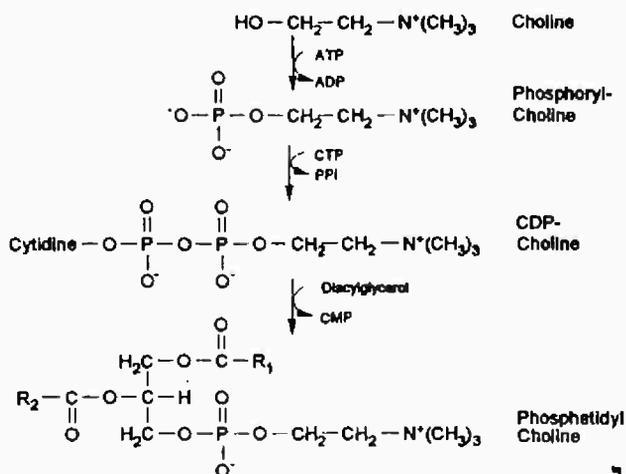
فوسفاتيديل إيثانول أمين وفوسفاتيديل كولين يمكن أن تتكون من فوسفاتيديل سيرين

يمكن تكوين فوسفاتيديل إيثانول أمين phosphatidyl ethanolamine وفوسفاتيديل كولين phosphatidyl choline من فوسفاتيديل سيرين. فإزالة مجموعة الكربوكسيل من فوسفاتيديل سيرين بأحد إنزيمات فوسفات البيرويدوكسال ينتج فوسفاتيديل إيثانول أمين. وإدخال ثلاثة مجموعات ميثايل على ذرة النيتروجين لفوسفاتيديل إيثانول أمين بتفاعلات مثيلة methylation يُكوّن فوسفاتيديل كولين. والمركب المانح لمجموعة الميثايل فى هذا التفاعل هو S - أدينوسايل - ميثاينين S-adenosylmethionine.



الفوسفوجليسيريدات تُبنى أيضا بمسار الإسترداد

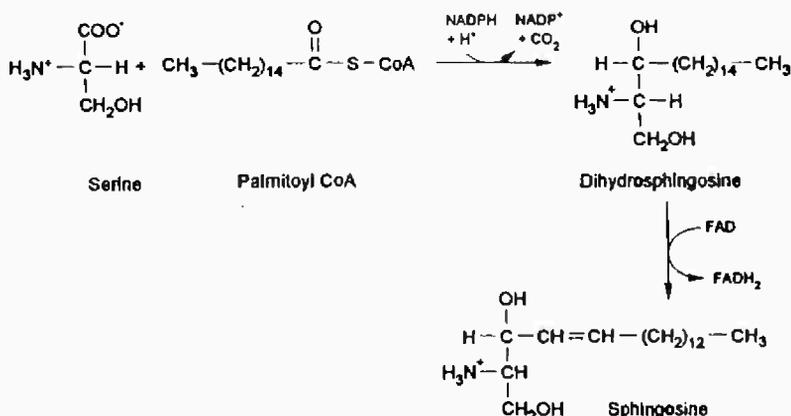
يمكن أن يُبنى فوسفاتيديل كولين بمسار يستخدم الكولين كمادة بادئة ولذلك يُطلق على هذه التفاعلات بمسار الإسترداد salvago pathway (أى استرداد الكولين الناتج من عمليات الهدم) (شكل ١٩ - ٦). فى الخطوة الأولى يُفسر الكولين بواسطة ATP وتحول إلى فوسفوريل كولين phosphorylchoine الذى يتفاعل مع سائتين ثلاثى الفوسفات (CTP) ويكوّن سائتين ثنائى الفوسفات - كولين CDP-choline. وتُنقل وحدة فوسفوريل كولين بعد ذلك من سائتين ثنائى الفوسفات كولين إلى ثنائى أسايل جليسرول ويتكون فوسفاتيديل كولين. يمكن أن يُبنى فوسفاتيديل إيثانول أمين أيضا من إيثانول أمين بتفاعلات مماثلة لتلك المشتملة فى بناء فوسفاتيديل كولين.



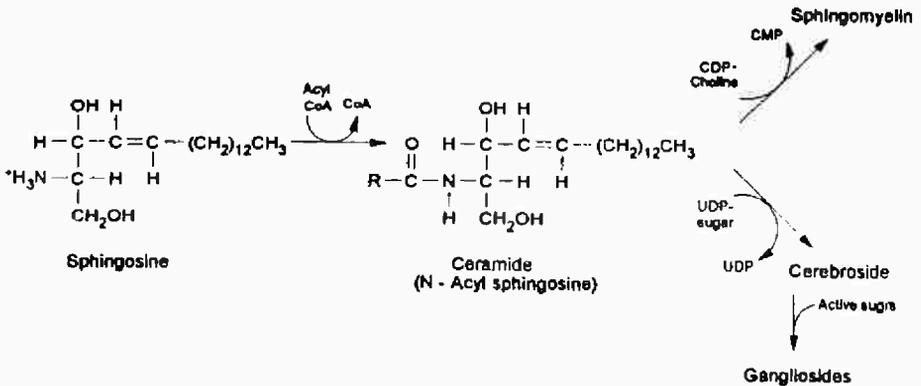
شكل ١٩ - ٦

بناء فوسفاتيديل كولين بمسار الاسترداد

البناء الحيوى للسيراميد: الوحدة التركيبية الأساسية فى الأسفنجوليبيدات تنتقل الآن من الفوسفوجليسيريدات إلى الأسفنجوليبيدات وهى العنصر الثانى الذى يدخل فى تركيب الأغشية البيولوجية. الوحدة البنائية الأساسية فى الأسفنجوليبيدات هى الأسفنجوزين sphingosine، وهو أمين أليفاتى طويل السلسلة. يبنى الأسفنجوزين بتكثيف سيرين مع بالميتويل CoA - (palmitoyl CoA) وتكوين داي هيدروسفنجوزين dihydrosphingosine الذى يتأكسد بأحد أنزيمات الفلافوبروتين إلى سفنجوزين.



توجد مجموعة الأمينو فى الأسفنجوزين مرتبطة بمجموعة أسايل فى جميع الأسفنجوليبييدات (شكل ١٩-٧). فتتفاعل سلسلة طويلة من أسايل CoA (acyl CoA) مع مجموعة الأمينو فى الأسفنجوزين ليتكون سيراميد ceramide (N - أسايل سفنجوزين). يتم أيضا استبدال على مجموعة الهيدروكسيل الطرفية فى الأسفنجوليبييدات، ففي الأسفنجوميلين sphingomyelin تكون المجموعة المستبدلة فوسفوريل كولين الذى يشتق من كولين - CDP. وفى سيروبروسيد Cerebroside ترتبط مجموعة الهيدروكسيل الطرفية بالجلوكوز أو الجالاكتوز، ومشتق اليوريدين ثنائى الفوسفات للسكر (UDP - جلوكوز و UDP - جالاكتوز) هو مصدر وحدة السكر فى السيروبروسيد. فى الجانجلوسيد ganglioside ترتبط اليجوسكريد بالسيراميد بواسطة الإضافة المتعاقبة لوحدات السكر وكذلك سكر أمينى. وتحتوى وحدة الأليجوسكريد فى الجانجلوسيد على الأقل على سكر حمضى الذى يكون حمض N - أسيتايل نيورامينك N-acetylneuraminic acid أو N - جلايكوليل نيورامينك N-glycolylneuraminic acid. وهذه السكريات الحمضية تعرف بحمض الساليك sialic acid.



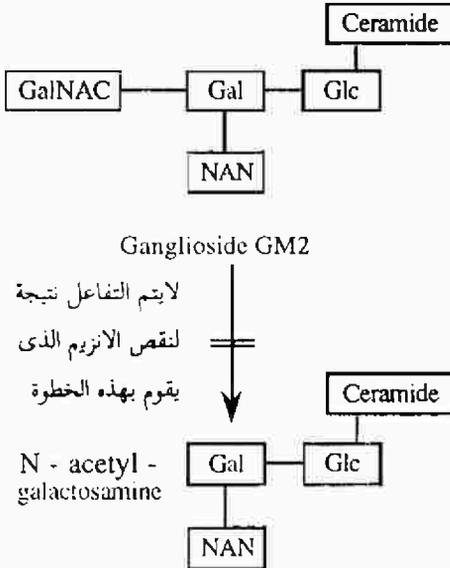
شكل ١٩ - ٧

سيراميد هو المادة البادئة للأسفنجوليبييدات: سفنجوميلينات، سيروبروسيد وجانجلوسيد

مرض Tay-Sachs : خلل وراثى فى تفكك الجانجلوسيد

توجد الجانجلوسيدات بتركيز مرتفع فى الجهاز العصبى خاصة فى المادة الرمادية gray matter حيث تشكل ٦٪ من الليبيدات الكلية. وتبنى الجانجلوسيدات وتتفكك بصورة مستمرة بالإزالة المتعاقبة لوحات السكر الطرفية بواسطة إنزيمات متخصصة فى تحلل الروابط الجلايكوسيدية. ويتم تفكك الجانجلوسيدات داخل الليسوسومات lysosomes وهى عَضَيَات تحتوى على أنواع عديدة من إنزيمات التفكك وتكون مسؤولة عن الهدم المنتظم للمكونات الخلوية.

توجد بعض الأخطاء الوراثية فى تفكك الجانجلوسيدات التى يكون لها عواقب صحية خطيرة. فمرض Tay-Sachs الذى يصيب الأطفال فى السنة الأولى يكون مصحوبا بضعف عام وتخلف فى النمو وصعوبة فى تناول الطعام ثم يتبع ذلك عمى بعد عدة أشهر. وينشأ هذا المرض من تراكم الجانجلوسيد فى المخ والجهاز العصبى بصورة عامة نتيجة لنقص الإنزيم الذى يزيل وحدة N - أسيتايل - جالاكتوز أمين الطرفية (شكل ١٩ - ٨).



شكل ١٩ - ٨

فى مرض Tay-sachs تتراكم الجانجلوسيد نتيجة لنقص إنزيم N - β - acetylhexosaminidase الذى يزيل وحدة - N أسيتايل جالاكتوز أمين الطرفية. الاختصارات المستخدمة :

GalNAC = أسيتايل جالاكتوز أمين

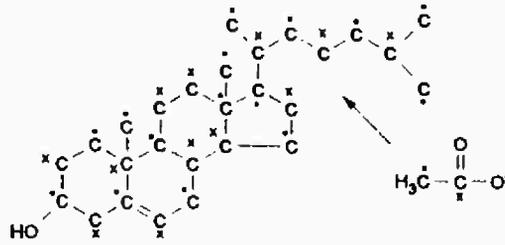
Gal = جالاكتوز

Glc = جلوكوز

NAN = حمض N - أسيتايل نيورامينيك

البناء الحيوى للكولسترول والأسترويدات الأخرى يبدأ بأستاتيل مرافق إنزيمى A

لا يمثل الكولسترول cholesterol فقط أحد المكونات المهمة فى أغشية الخلايا بميزة النواه وليبوبروتينات البلازما، ولكنه أيضا مادة بادئة لعدد كبير من الأسترويدات steroids المهمة مثل أحماض المرارة والهورمونات الأسترويدية. يبنى الكولسترول من أستاتيل مرافق إنزيمى A ولكن بطريقة مختلفة عن بناء الأحماض الدهنية طويلة السلسلة. ولقد تم التوصل إلى مسار بناء الكولسترول من التجارب التى أستخدم فيها الأستات المعلقة بالكربون ١٤ فى مجموعة الكربوكسيل أو مجموعة الميثايل حيث أمكن التعرف على مصدر ذرات الكربون فى الكولسترول (شكل ١٩ - ٩).



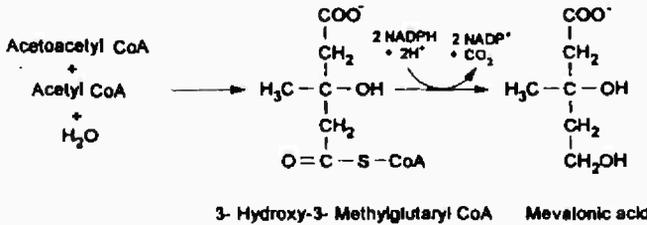
شكل ١٩ - ٩

مصدر ذرات الكربون فى الكولسترول والذى تم التوصل إليه باستخدام الأستات المعلقة بالكربون ١٤.

والدراسات المستفيضة التى أجريت بعد ذلك أوضحت أن البناء الحيوى للكولسترول يتم بعدد كبير من التفاعلات الإنزيمية التى يمكن تقسيمها إلى ثلاثة مراحل:

- ١ - تكوين حمضى ميفالونيك mevalonic acid.
- ٢ - تحويل حمض ميفالونيك إلى سكوالين squalene.
- ٣ - تحويل سكوالين إلى لانوسترول lanosterol ثم إلى كولسترول.

ففي المرحلة الأولى لبناء الكولسترول يتحول ثلاثة جزيئات أسيتايل مرافق إنزيمي A إلى حمض ميفالونيك في ثلاث خطوات إنزيمية. في الخطوة الأولى يتفاعل جزيئين من أسيتايل مرافق إنزيمي A ليتكون أسيتو أسيتايل مرافق إنزيمي A، يحفز هذا التفاعل إنزيم Thiolase. في الخطوة التالية يتفاعل أسيتو أسيتايل مرافق إنزيمي A مع جزيء أسيتايل مرافق إنزيمي A آخر تحت حفز إنزيم synthetase ويتكون 3 - هيدروكس 3 - ميثايل جلوتاريل CoA (3-hydroxy - 3-methylglutaryl CoA) الذي يختزل بواسطة hy- CoA glutaryl CoA reductase ليعطي حمض ميفالونيك (شكل ١٩ - ١٠).

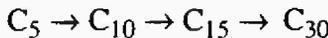


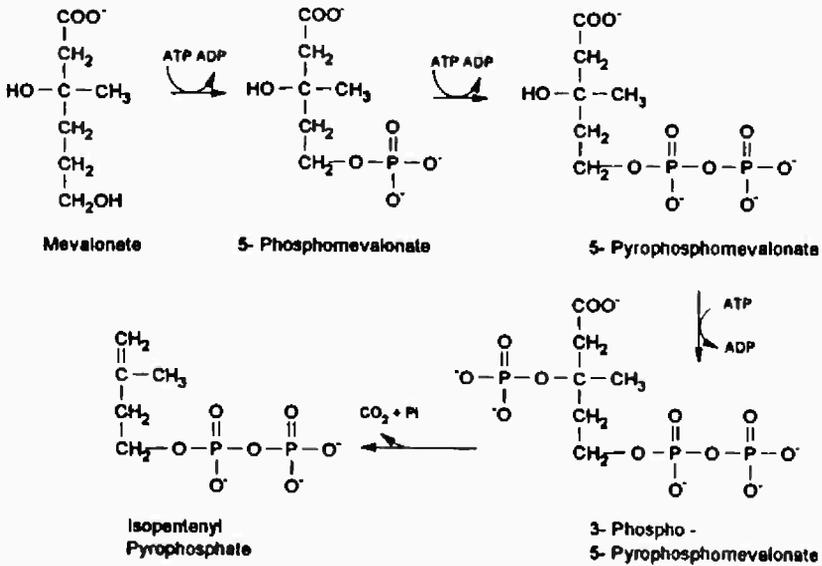
شكل ١٩ - ١٠

تكوين حمض ميفالونيك من أسيتايل-CoA .

في المرحلة الثانية يتحول حمض ميفالونيك إلى 3 - فوسفو - 5 - بيروفوسفو ميفالونات 3-phospho - 5 - pyrophosphomevalonate بواسطة ثلاث خطوات فسفرة متعاقبة. هذا المركب الوسيط يفقد CO_2 وفوسفات ويتحول إلى 3 - أيسوبنتينايل بيروفوسفات 3-isopentenyl pyrophosphate (شكل ٩ - ١١).

يتكون سكوالين (C₃₀) squalene من ارتباط ست وحدات أيسوبنتينايل بيروفوسفات بسلسلة التفاعلات التالية:



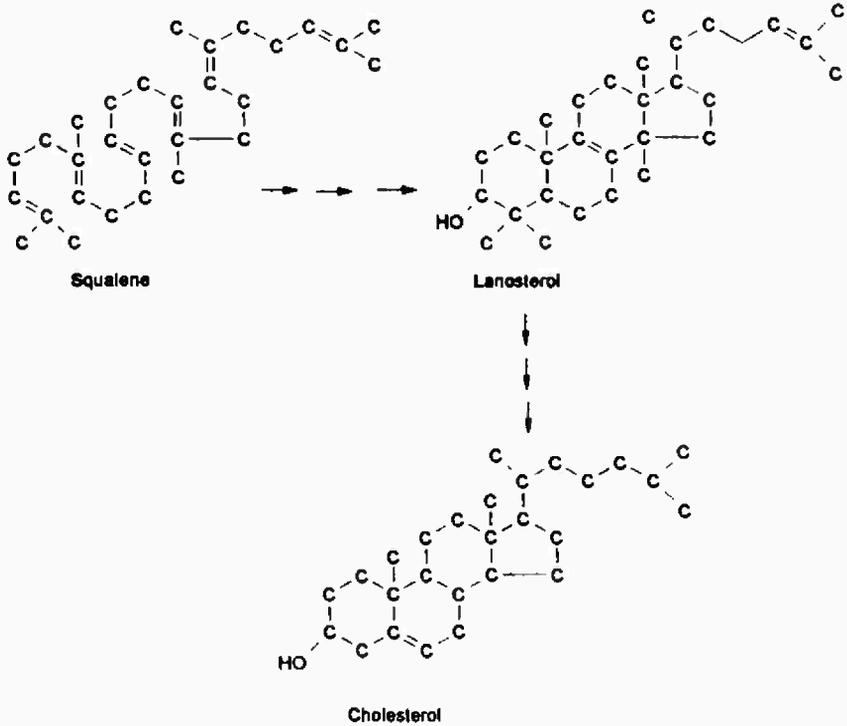


شكل ١٩ . ١١

تكوين أيسوبنتيناييل بيروفوسفات Isopentenyl Pyrophosphate من ميفالونات Mevalonate (حمض الميفالونيك)

في المرحلة الثالثة من تفاعلات بناء الكولسترول فإن سكوالين يدخل في سلسلة تفاعلات إنزيمية معقدة يتحول فيها التركيب المفتوح للسكوالين إلى تركيب حلقي هو لانوسترول lanosterol. وأخيرا يتحول لانوسترول بمجموعة من التفاعلات إلى الكولسترول (شكل ١٩ - ١٢).

يعتبر تنظيم البناء الحيوى للكولسترول أيضا من العمليات المعقدة. والخطوة المحددة لمعدل البناء هي تفاعل تكوين حمض ميفالونيك، فالإنزيم الذى يحفز هذه الخطوة الإنعكاسية وهو 3-hydroxy - 3 - methyl - glutaryl CoA reductase يمثل أهم مواضع التحكم فى مس البناء الحيوى للكولسترول. فيُشبط هذا الإنزيم



شكل ١٩ - ١٢

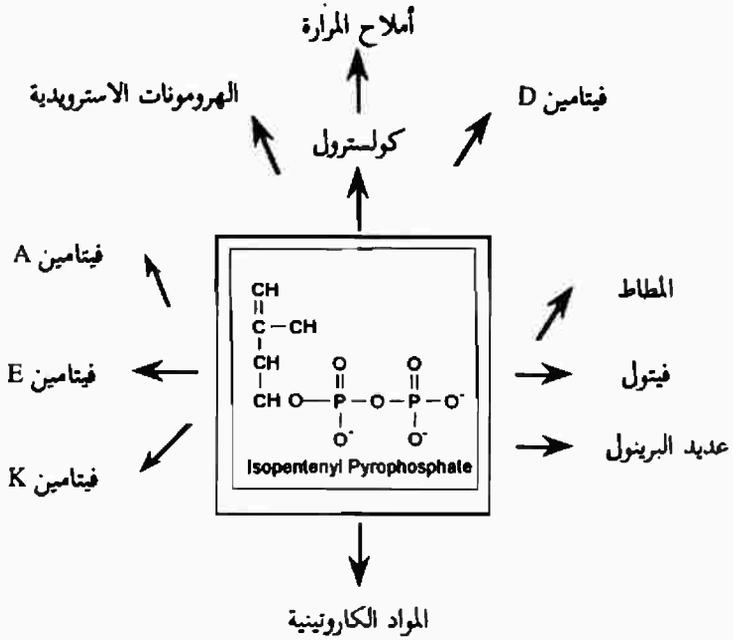
تكوين الكولسترول من سكوالين

بالكولسترول وهو الناتج النهائى للمسار، كما يُثبَط أيضا بالكولسترول الممتص من المصادر الغذائية. يوجد الكولسترول فى كل الكائنات مميزة النواه ولكنه لا يوجد فى معظم الكائنات أولية النواه.

أيسوبنتينايلى بيروفوسفات مادة بادنة لعدد كبير من الجزيئات البيولوجية الذائبة فى الدهون

أيسوبنتينايلى بيروفوسفات الذى يُشتق من أسيتايل مرافق إنزيمى A يُمثّل المادة البادئة النشطة فى البناء الحيوى لعدد كبير من الجزيئات البيولوجية المهمة التى تحتوى على وحدات الأيسوبرين isoprene (شكل ١٩ - ١٣). وتشمل هذه الجزيئات فيتامينات

A و D و E والمواد الكاروتينيه carotenoids والمطاط وعدد كبير من الزيوت العطرية essential oils .



شكل ١٩ - ١٣

أيسوپنتينايل بيروفوسفات هو المادة البادنة لعدد كبير من الجزيئات البيولوجية التى تحتوى على وحدات متكرره من الأيسوبرين .

المراجع

- Bloch, K. S.: The Biological Synthesis of Cholesterol, "Science, 150: 19 - 28 (1965).
- Bloch, K., and d. Vance: Control Mechanisms in the Synthesis of Saturated Fatty Acids. Ann. Rev. biochem. 46: 263 - 298 (1977).
- Conn, E. E., P. K. Stumpf, G. Breuning, and R. H. doi: Outlines of Biochemistry (5 th ed.), John Wiley & sons, New York, 1987.
- Cunnigham, E. B.: Biochemistry: Mechanism of Metabolism, "McGraw-Hill, New York, 1978.
- Dietschy, J. M., A. M. Gotto, Jr., and J. a. Ontko (eds.): Disturbances in Lipid and Lipoprotein Metabolism, American Physiological Society, 1978.
- Gatt, S., and Y. Barenholz : Enzymes of Complex Lipid Metabolism, Ann. Rev. Biochem., 42: 61 - 85 (1973).
- Jeffcoat, R.: The Biosynthesis of Unsaturated Fatty Acids and Its Control in Mammalian Liver, Essay Biochem., 15 : 1 - 36 (1979).
- Lan, M. D., J. Moss, and S. E. Polakis: Acetyl coenzyme A Carboxylase, Curr. Top. Cell Regul. 8 : 139 - 187 (1974).
- Lehninger, A. L.: Principle of Biochemistry, Worth, New York, 1982.

- Lynen, F.: Enzyme Systems for Fatty Acid Synthesis, *Biochem. Soc. Symp.* 35: 5 - 26 (1972).
- McMurray, W. C., and W. C. Magee: Phospholipid Metabolism, *Ann. Rev. Biochem.* 41: 129 - 160 (1972).
- Metzler, A.: *Biochemistry: The Chemical Reaction of Living Cells*, academic Press, New York, 1977.
- Snyder, F., (ed.): *Lipid Metabolism in Mammals*, Vols 1 and 2, Plenum, New York, 1977.
- Stanburry, J. B., J. B. Wyngaarden and D. S. Fredrickson (eds.): *The Metabolic Basis of Inherited disease* (4th ed.), McGraw Hill, New York, 1978.
- Strayer, L.: *Biochemistry*, 2nd ed., Freeman, San Francisco, 1981.
- Vagelos, P. R.: Acyl Group Transfer (Acyl Carrier Protein) In Boyer, P. d., (ed.), *The Enzymes* (3rd ed.) Vol. 8, PP. 155 - 199 (1973).
- Volpe, J. J, and P. R. Vagelos: Mechanism and Regulation of Biosynthesis of Saturated Fatty Acids. *Physiol. Rev.* 56: 339 - 417 (1976).
- Wakil, S. J., and E. M. Barnes, Jr.: Fatty Acid Metabolism. *Compr. Biochem.* 185: 57 - 104 (1971).
- Wood, W. B., J. H. Wilson, R. M. Benbow, and L. E. Hood: *biochemistry: A Problems Approach*, Benjamin, Menio Park, Calif., 1974.
- Zubay, G. (Coord. autho.): *Biochemistry*, Addison - Wesley - Reading - Mass., 1983.

تمارين

١ - قارن بين أكسدة الأحماض الدهنية وتكوينها من الأوجه التالية

(أ) موضع العملية

(ب) حامل الأسايل

(ج) العوامل المؤكسدة والعوامل المختزلة

(د) الهيئة الفراغية للمركبات الوسيطة

(هـ) إتجاه البناء أو التفكك

(و) تنظيم النظام الإنزيمى

٢ - لكل من الأحماض الدهنية غير المشبعة التالية وضح ما إذا كانت المادة البادئة فى

الحيوانات هى بالميتوألويات palmitoleate ، أوليات Oleate ، لينولات linoleate أو لينولينات linolenate .

(أ) $18 : 1 \text{ Cis } \Delta^{11}$

(ب) $18 : 3 \text{ Cis } \Delta^6, \Delta^9, \Delta^{19}$

(ج) $20 : 2 \text{ Cis } \Delta^{11}, \Delta^{14}$

(د) $20 : 3 \text{ Cis } \Delta^5, \Delta^8, \Delta^{11}$

(هـ) $20 : 1 \text{ Cis } \Delta^{13}$

(و) $22 : 6 \text{ Cis } \Delta^4, \Delta^7, \Delta^{10}, \Delta^{13}, \Delta^{16}, \Delta^{19}$

٣ - ما هو الدور المتخصص لثانى أكسيد الكربون فى البناء الحيوى للأحماض الدهنية؟
إذا حضن مستخلص ذائب للكبد مع $^{14}\text{CO}_2$ والعناصر الضرورية الأخرى المطلوبة
للبناء الحيوى للأحماض الدهنية فهل تحتوى البالميتات الناتجة على ^{14}C . فسر
ذلك.

٤ - من معلوماتك عن البناء الحيوى للأحماض الدهنية أعطى تفسيراً للملاحظات
التجريبية التالية.

(أ) إضافة أسيتايل CoA- معلم بصورة متجانسة بـ ^{14}C إلى مستخلص كبدى
ذائب ينتج بالميتات معلمة بصورة متجانسة بـ ^{14}C .

(ب) مع ذلك فإن إضافة كميات صغيرة من أسيتايل CoA- المعلم بـ ^{14}C إلى
مستخلص كبدى ذائب فى وجود زيادة من مالوناييل CoA- ينتج بالميتات
معلمه بـ ^{14}C فقط فى ذرة الكربون ١٥ و ١٦.

٥ - اكتب المعادلة الكلية لبناء حمض البالميتيك فى كبد الفأر بداية من أسيتايل CoA-
الميتوكوندورى و NADPH السيتوسولى و ATP و CO_2 .

٦ - إذا حضر مستحضر يحتوى على كل الإنزيمات والعوامل المساعدة الضرورية لتكوين
الحمض الدهنى من أسيتايل CoA- ومالوناييل CoA- المضافة

(أ) إذا إضيف أسيتايل CoA- معلم بالديوتيريم ($\text{CD}_3 - \text{CO} - \text{SCoA}$) وكمية
زائدة من مالوناييل CoA- غير المعلم كمواد خاضعة. ما عدد ذرات
الديوتيريم التى تندمج فى كل جزئ بالميتات؟ ما هو موضع هذه الذرات
فى الجزئ؟ فسر ذلك.

(ب) إذا إضيف أسيتايل CoA- غير المعلم ومالوناييل CoA- المعلم بالديوتيريم
($\text{OOC} - \text{CD}_2 - \text{CO} - \text{SCoA}$) كمواد خاضعة فما هو عدد ذرات
الديوتيريم التى اندمجت فى كل جزئ بالميتات؟ ما هو موضع هذه الذرات
فى الجزئ؟ فسر ذلك.

٧ - أكتب المعادلة المتزنه لتكوين ثلاثى آسايل جليسرول بدءاً بالجليسرول والأحماض الدهنية.

٨ - أكتب المعادلة المتزنه لتكوين فوسفاتيديل سيرين بمسار البناء الجديد بدءاً بالسيرين والجليسرول والأحماض الدهنية.

٩ - ما هى المادة المتفاعلة النشطة فى عمليات البناء الحيوى التالية.

(أ) فوسفاتيديل سيرين من سيرين .

(ب) فوسفاتيديل إيثانول أمين من إيثانول أمين

(ج) سيراميد من سفنجوزين

(د) سفنجوميلين من سيراميد

(هـ) سيربروسيد من سيراميد

البناء الحيوي للأحماض الأمينية والهيم

Biosynthesis of Amino Acids And Heme

بالرغم من أهمية الأحماض الأمينية لكل الكائنات والذي يرجع أساساً إلى كونها الوحدات البنائية للبروتينات، فإن الكائنات الحية تتباين في قدرتها على بناء الأحماض الأمينية وفي صورة النتروجين المستخدم. ورغم اختلاف الكائنات الحية في استخدامها لصورة النتروجين فإن النتروجين المختزل إلى مستوى الأمونيا هو الذي يدخل مباشرة في المركبات العضوية.

فبعض الكائنات الدقيقة (المجهريّة) لها القدرة على تحويل النتروجين الجزيئي (N_2) إلى أمونيا (NH_3) ثم إلى صورة عضوية خاصة في الأحماض الأمينية في العملية التي يطلق عليها تثبيت النتروجين. أما النباتات الراقية يمكن أن تُكوّن كل الأحماض الأمينية اللازمة لبناء البروتين باستخدام النترات (NO_3) أو النتريت (NO_2) أو الأمونيا كمصدر للنتروجين. الحيوانات من ناحية أخرى تستخدم الأمونيا الناتجة من عمليات الهدم للمركبات النتروجينية في تكوين الأحماض الأمينية غير الأساسية أي الأحماض الأمينية التي تستطيع الحيوانات بنائها ذاتياً.

بعض الكائنات المجهرية تُحول النتروجين الجزيئي إلى أمونيا في عملية تثبيت النتروجين

معظم النتروجين الموجود في المحيط الحيوي يوجد في صورة نتروجين جزيئي الذي يُمثّل

٨٠٪ من غازات الغلاف الجوى، من ناحية أخرى فإن ذرات النتروجين فى الأحماض الأمينية والجزيمات البيولوجية الأخرى تُشتق من أيونات الأمونيوم (NH_4^+). الكائنات الحية الراقية ليس لها القدرة على تحويل النتروجين الجزيئى إلى صورة عضوية، ولكن هذا التحول الذى يدعى تثبيت النتروجين nitrogen fixation يتم بواسطة بعض أنواع البكتريا والطحالب الخضراء المزرققة. بعض أنواع الكائنات المُتَبَتِّة للنتروجين مثل بكتريا الجذور العسوية rhizobium تعيش بصورة تكافلية مع النباتات البقولية حيث تغزو جذور هذه النباتات وتكون عقد جذرية صغيرة يتم فيها تثبيت النتروجين (شكل ٢٠ - ١).



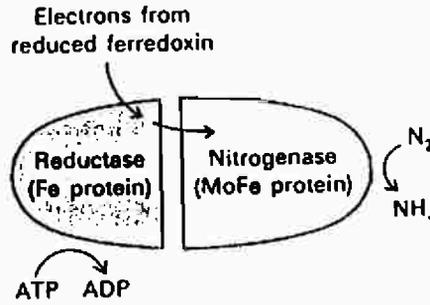
شكل ٢٠ - ١

العقد الجذرية فى جذر فول الصويا هى موضع تثبيت النتروجين بواسطة بكتريا Rhi-zobium.

طاقة الرابطة $N \equiv N$ تساوى ٢٢٥ كيلو سعر / مول، فهى مقاومة جداً للمهاجمة الكيميائية، لذلك فإنه يُجرى تحويل N_2 إلى NH_3 فى مصانع السماد على درجة حرارة ٥٠٠م وضغط يساوى ٣٠٠ جوى فى وجود الحديد كعامل حفار.



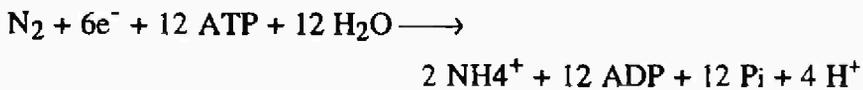
يتوقع من ذلك أن يتم تثبيت البيولوجى للنتروجين بواسطة نظام إنزيمى مركب. وفى الحقيقة فإن نظام متراكب النيتروجينز nitrogenase complex الذى يقوم بهذا التحوّل يحتوى على نوعين من البروتينات، أحدهما وهو reductase يمد الكترولونات لها قوة اختزال مرتفعة، والآخر nitrogenase يستخدم هذه الألكترولونات فى إختزال N_2 إلى NH_3 (شكل ٢٠ - ٢). وكلا العنصرين فى المتراكب الإنزيمى عبارة عن بروتين حديد - كبريت iron-sulfur (Fe.S) protein، كما يحتوى عنصر النيتروجينز أيضا على ذرة أو ذرتين موليبدنيم molybdenum، ولذلك فإن عنصر النيتروجينز يعتبر بروتين موليبدنيم - حديد molybdenum - iron (Mo - Fe) protein.



شكل ٢٠ - ٢

مخطط بيانى لمتراكب النيتروجينز Nitrogenase Complex الذى يقوم بتثبيت النتروجين.

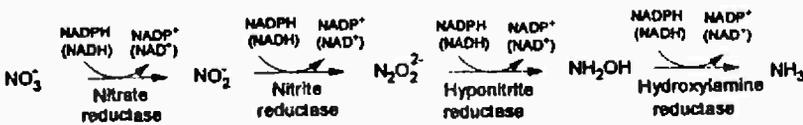
يحتاج تحول N_2 إلى NH_4^+ بواسطة متراكب النيتروجينز إلى ATP وعامل مختزل قوى. ففى معظم الكائنات المجهرية المثبتة للنتروجين يكون الفيريدوكسين المختزل هو مصدر الإلكترونات ذات جهد الإختزال المرتفع. والمعادلة الكلية لإختزال النتروجين التجزئى بمتراكب النيتروجينز تكون بالصورة التالية.



ونظرا لإرتفاع تكلفة التحول الكيميائى للنتروجين إلى أمونيا بالطرق الصناعية فإن الإتجاه فى الوقت الحاضر هو زيادة التثبيت البيولوجى للنتروجين. وأحد هذه الإتجاهات هو إدخال جينات متراكب النيتروجينز فى النباتات غير البقولية مثل الحبوب. والمشكلة التى يجب التغلب عليها فى هذه الحالة هو حماية متراكب النيتروجينز من الأكسجين الذى يُبْطِئ الإنزيم بدرجة كبيرة. فالنباتات البقولية تحافظ على مستوى منخفض من الأكسجين الحر فى العقد الجذرية بربط الأكسجين بمركب ليجهيموجلوبين leghe-moglobin.

النباتات وكائنات التربة تُحول النترات إلى أمونيا

نظرا لأن أيون النترات (NO_3^-) هو صورة النتروجين السائدة فى التربة، فإن النباتات وبكتريا التربة والفطريات قد هيأت لإستخدام النترات كمصدر للنتروجين، حيث تقوم هذه الكائنات أولا بتحويل النترات إلى أمونيا التى يمكن إدخالها فى المركبات العضوية. ويتم تحول النترات إلى أمونيا فى هذه الكائنات بسلسلة من تفاعلات الإختزال الإنزيمية التى تستخدم أحد نيوكليوتيدات النيكوتيناميد (NADPH أو NADH) كمصدر للألكترونات (شكل ٢٠ - ٣). وهناك من الأدلة التجريبية ما يشير إلى أن الإنزيمات التى تحفز خطوات الإختزال هى فلافوروتينات التى تستخدم أيونات المعادن كعوامل مساعدة.



شكل ٢٠ - ٣

خطوات إختزال النترات فى النباتات وكائنات التربة.

الحيوانات الراقية تستخدم الأمونيا الناتجة من عمليات الهدم

نظرا لأن الصورة المختزلة للنتروجين المتاحة فى البيئة محدودة نسبيا، فإن الحيوانات تكون إقتصادية فى إستخدامها الأيضى للصورة المختزلة للنتروجين. فالأمونيا التى تنتج من

عمليات هدم الأحماض الأمينية تُسترد خلال بعض المركبات العضوية، وعند دخول التتروجين في هذه المركبات يمكن نقله إلى مركبات أخرى. فبعض المركبات مثل حمض الجلوتاميك وحمض الأسبارتيك وجلوتامين وأسباراجين وكارباميل فوسفات تكون نشطة في استقبال التتروجين الناتج من عمليات الهدم ونقله إلى المركبات العضوية الأخرى. وهذه المركبات تمثل الوعاء التتروجيني nitrogen Pool في الأنظمة الحية.

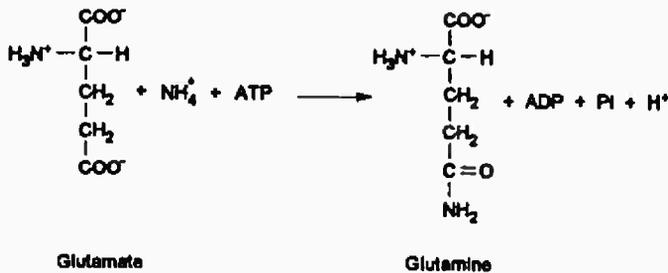
الأمونيا تثبت في الأحماض الأمينية عن طريق الجلوتامات والجلوتامين

يبدأ بناء الأحماض الأمينية بادماج NH_4^+ في α -كيتوجلوتارات وجلوتامات ليتكوّن جلوتامات وجلوتامين على التوالي. ويلعب الجلوتامات والجلوتامين دوراً أساسياً في بناء الأحماض الأمينية الأخرى، فمجموعة الأمينو ألفا (α) لمعظم الأحماض الأمينية تستمد من مجموعة الأمينو ألفا في الجلوتامات بتفاعل نقل مجموعة الأمين transamination. الجلوتامين من ناحية أخرى يشارك بذرة التتروجين الطرفية في بناء عدد كبير من المركبات التتروجينية.

تُبنى الجلوتامات من NH_4^+ والفاكيتوجلوتارات تحت حفز إنزيم glutamate dehydrogenase الذي يوجد في مادة الأساس للميتوكوندريا.



ويتم تكوين الجلوتامين بادماج أيون الأمونيوم في الجلوتامات تحت حفز إنزيم glutamine synthetase، ويدفع هذا التفاعل للأمام باستخدام طاقة تحلل ATP.



يوجد إنزيمى glutamine synthetase و glutamate dehydrogenase فى جميع الكائنات الحية. ومعظم الكائنات غير مميزة النواه تحتوى أيضا على إنزيم glutamate syn-thase الذى يحفز الأمانة الإختزالية reductive amination لألفا كيتوجلوتارات الذى يتحول إلى جلوتامات. ويستخدم الجلوتامين فى هذا التفاعل كمانح للتروجين وبذلك يتكون جزئين جلوتامات.



ولقد أكتشف هذا الإنزيم أيضا فى كلوروبلاست النباتات والذى يستخدم الفيريدوكسين المختزل كعامل مختزل بدلا من NADPH.

الهيكل الكريونى للأحماض الأمينية يُستمد من المركبات الوسيطة فى دورة حمض الستريك ومركبات الأيض الوسيطة الأخرى

حتى هذه المرحلة قمنا بشرح عملية تحول التروجين والنترات إلى أيون الأمونيوم وإدماج أيون الأمونيوم فى الجلوتامات والجلوتامين. بعض الكائنات مثل النباتات وبكتريا القولون تستطيع بناء جميع الأحماض الأمينية العشرين. بالمقارنة فإن الإنسان يستطيع بناء عشرة أحماض أمينية فقط، وهذه الأحماض الأمينية العشرة تدعى بالأحماض الأمينية غير الأساسية nonessential (جدول ٢٠ - ١)، حيث يمكن للإنسان بنائها من الأمونيا ومصادر كربونية مختلفة. أما الأحماض الأمينية العشرة الأخرى فتعرف بالأحماض الأمينية الأساسية essential، لأن الإنسان لا يستطيع بنائها ويجب أن يتحصل عليها من المصادر الغذائية. والنقص فى واحد أو أكثر من الأحماض الأمينية الأساسية يؤدي إلى ميزان نتروجينى سالب، فى هذه الحالة فإن كمية البروتين التى تهدم تكون أكبر من كمية البروتين التى تبنى وبالتالي تكون كمية التروجين المفرزة أكبر من كمية التروجين المتناولة فى الغذاء.

بالرغم من التباين فى مسارات البناء الحيوى للأحماض الأمينية فإنها تشترك فى

الأحماض الأمينية الأساسية وغير الأساسية بالنسبة للإنسان

الأحماض الأساسية	الأحماض غير الأساسية
أيسوليوسين	جلوتامات
ليوسين	جلوتامين
لايسين	برولين
مثيونين	أسبارتات
فينايل ألانين	أسباراجين
ثريونين	الآنين
تربتوفان	جليسين
فالين	سيرين
أرجنين	تيروزين
هستيدين	ستستين

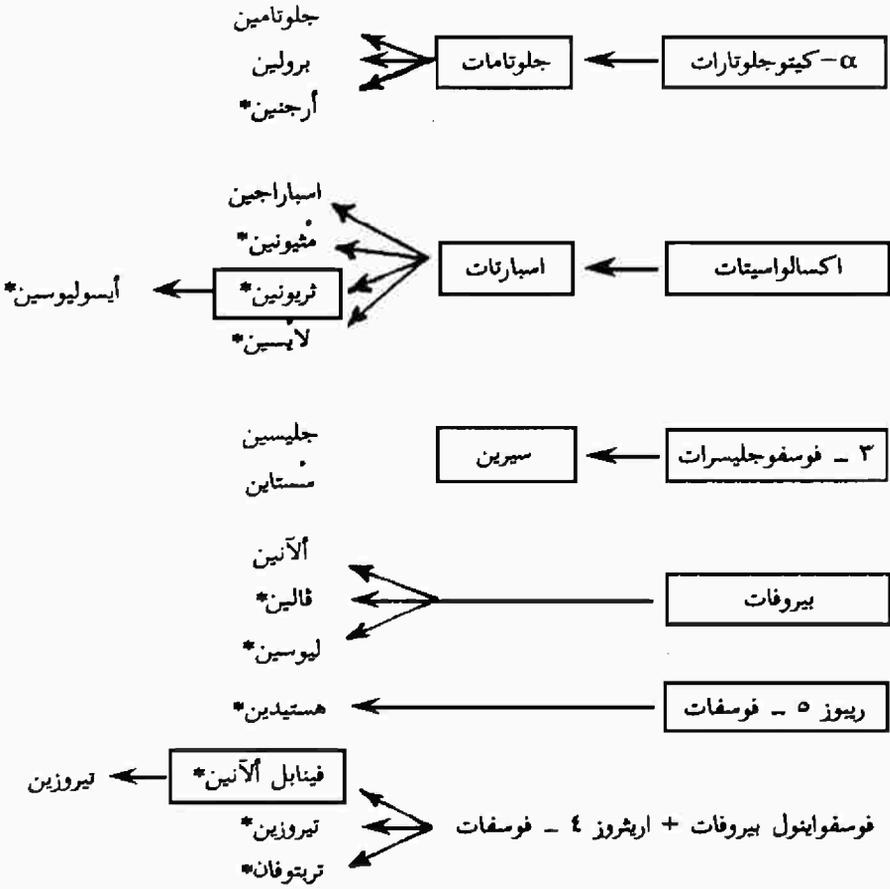
سمات عامة. فيستمد الهيكل الكربوني للأحماض الأمينية من المركبات الوسيطة للإنحلال السكرى، ومسار فوسفات البنتوز ودورة حمض الستريك. بالإضافة إلى ذلك فإن مسارات البناء تبدأ فقط من ستة من هذه المركبات الوسيطة (شكل ٢٠ - ٤).

البناء الحيوى لبعض الأحماض الأمينية غير الأساسية: ألانين وأسبارتات وأسباراجين يتم مباشرة بتفاعل نقل مجموعة الأمين

فى معظم الكائنات الحية يُشتق ألانين وأسبارتات من البيروفات والأكسالوأسيتات على التوالي بواسطة تفاعل نقل مجموعة الأمين من الجلوتامات فى وجود فوسفات البيريدوكسال كعامل مساعد.



فى عدد كبير من البكتريا يُبنى الأسباراجين من الأسبارتات بتفاعل أمينية (إدخال مجموعة أمين) amination بواسطة إنزيم asparagin synthetase.

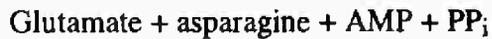
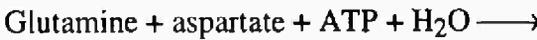


شكل ٢٠ - ٤

مسارات البناء الحيوي للأحماض الأمينية مقسمة إلى ستة مجموعات بناء على المادة البادئة. الأحماض الأمينية الأساسية مميزة بالعلامة*.

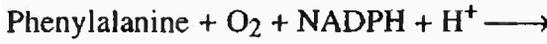


في الثدييات والنباتات مع ذلك فإن مصدر النتروجين في بناء الأسباراجين هو الجلوتامين وليس NH_4^+ .



التيروسين يُصنع من الحمض الأميني الأساسي فينيل ألانين

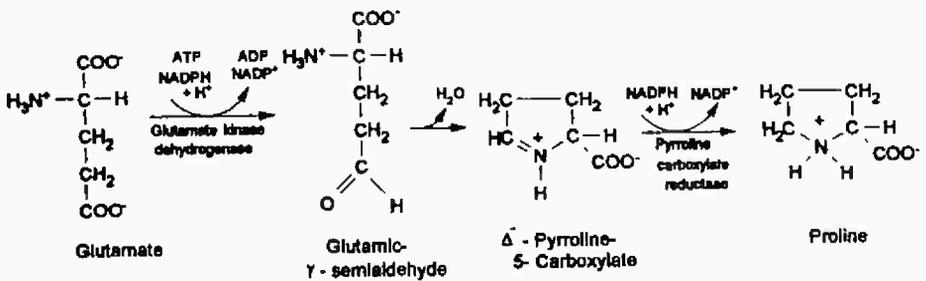
التيروزين وهو أحد الأحماض الأمينية غير الأساسية يُبنى في الثدييات بخطوة واحدة بإدخال مجموعة هيدروكسيل في الفينيل ألانين (حمض أميني أساسي).



يحفز هذا التفاعل إنزيم phenylalanine hydroxylase.

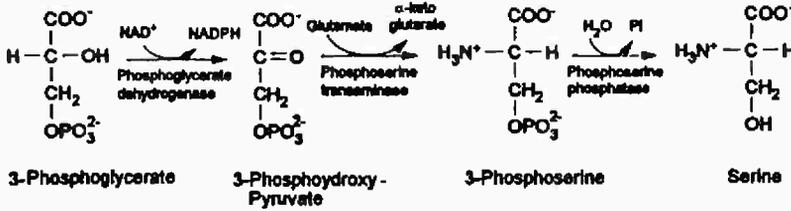
جلوتامات هو المادة البادئة لجلوتامين وبرولين

سبق أن نوقش تكوين الجلوتامات بالأمينة الإختزالية لألفا كيتوجلوتارات، وكذلك تحول الجلوتامات إلى جلوتامين. تعتبر الجلوتامات أيضا المادة البادئة للحمض غير الأساسي برولين Proline. في الخطوة الأولى تختزل مجموعة الكربوكسيل جاما في الجلوتامات بواسطة NADPH في وجود ATP إلى مجموعة الدهيد. والمركب الناتج وهو جلوتاميك سيمى الدهيد glutamic γ - Semialdehyde يفقد جزئ ماء تلقائيا ويتحول إلى مركب حلقي هو Δ^1 - بيرولين - 5 - كاربوكسيلات Δ^1 - pyrroline - 5 - carboxylate الذى يختزل بواسطة NADPH ويتحول إلى برولين.



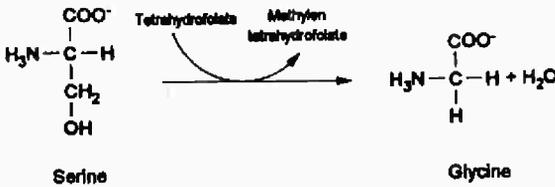
سيرين يبنى من ٣ - فوسفوجليسيرات

يبنى سيرين Serine من ٣ - فوسفوجليسيرات 3-phosphoglycerate وهو أحد المركبات الوسيطة فى الإنحلال السكرى. تشمل الخطوة الأولى أكسدة ٣- فوسفوجليسيرات إلى ٣ - فوسفوهيدروكسى بيروفات 3-phosphohydroxy Pyruvate. ثم تنقل مجموعة أمين بعد ذلك إلى هذا الحمض الكيتونى بتفاعل نقل مجموعة الأمين من الجلوتامات ويتكون ٣ - فوسفوسيرين 3-phosphoserine الذى يتمه ليعطى السيرين .



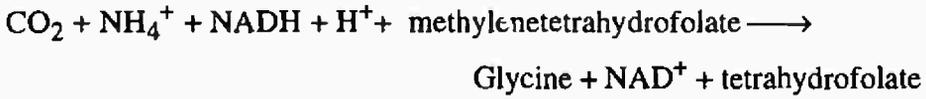
سيرين هو المادة البادئة لجليسين

يبنى الحمض الأمينى غير الأساسى جليسين glycine من السيرين فى خطوة تفاعل واحدة. فى هذا التحول تنقل ذرة الكربون بيتا فى السيرين إلى رباعى هيدروفولات tetrahydrofolate وهو مرافق إنزيمى حامل لوحدات أحادية الكربون.



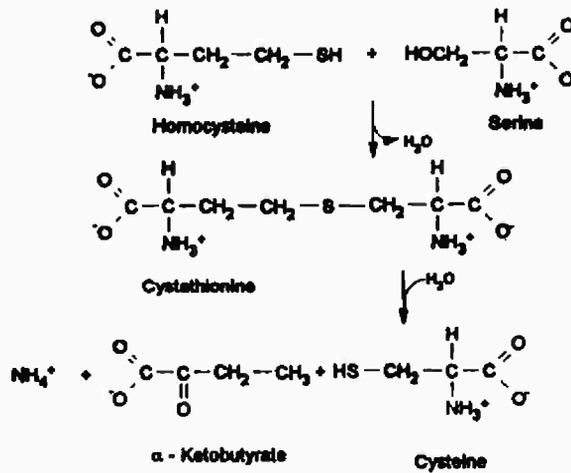
يحفز هذا التفاعل إنزيم serine transhydroxymethylase وهو أحد إنزيمات فوسفات البيرويدوكسال.

في كبد الفقاريات يمكن أن يبنى الجليسين أيضا من ثاني أكسيد الكربون والأمونيا وميثلين رباعي هيدروفولات methylenetetrahydrofolate تحت حفز انزيم glycine synthase .



البناء الحيوي للمستئين يتم بعدة مسارات

توجد عدة مسارات لبناء الحمض الأميني سستين Cysteine التي تعتمد على نوع الكائن الحي. ففي الثدييات يبنى سستين من سيرين وهوموسستين homocysteine . فيتكاثف سيرين وهوموسستين ليكونا سستائونين cystathionine (شكل ٢٠ - ٥)



شكل ٢٠ - ٥

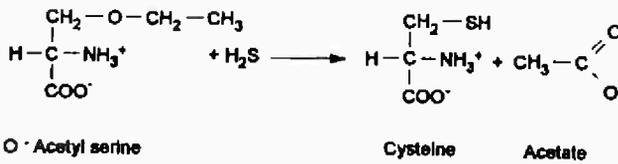
البناء الحيوي للمستئين

يحفز هذا التفاعل إنزيم cystathionine synthetase وهو أيضا أحد إنزيمات فوسفات البيريدوكسال. في الخطوة الثانية يقوم إنزيم cystathionase بإزالة مجموعة الأمينو من

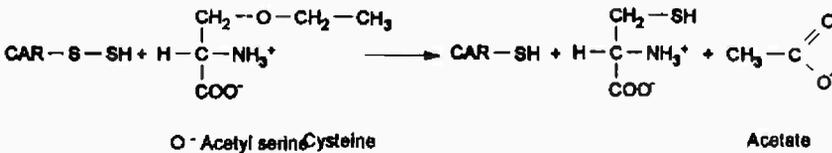
مستاثيونين وتفكيكه مائيا ليعطى سستين والفاكيتوبيوترات α - ketobutyrate والمعادلة الإجمالية لهذا التحول هي :



فى الكائنات المجهرية والنباتات الراقية يُبنى سستين بمسارين فى المسار الأول يُبنى سستين من O -أسيتايل سيرين O-acetyl serine (الصورة النشطة للسيرين) وكبريتيد الهيدروجين (H_2S) عندما يمثل المركب الأخير مصدر الكبريت لهذه الكائنات.



وفى حالة ما تمثل الكبريتات صورة الكبريت المتاحة لهذه الكائنات فإنه يتم إختزالها إلى الكبريتيد قبل إدماجها فى المركبات العضوية. وهذا التحول الذى يقتصر فقط على الكائنات المجهرية والنباتات الراقية يشبه إختزال النترات إلى الأمونيا. فإختزال الكبريتات فى عدة خطوات يودى فى النهاية إلى تحوّلها إلى مجموعة (-SH) التى تكون مرتبطة بأحد الحوامل البروتينية (CAR-S-SH) التى لم يعرف طبيعتها التركيبية بعد. ويتم تكوين السستين فى هذه الحالة من تفاعل هذا المركب (CAR-S-SH) الذى يعمل كمانع لمجموعة (-SH) مع O -أسيتايل سيرين.



وبهذا نكون قد أكملنا البناء الحيوى للأحماض الأمينية غير الأساسية.

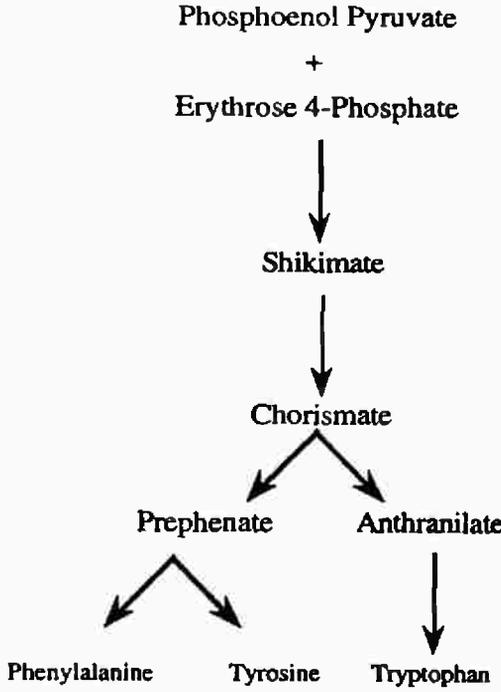
البناء الحيوى للأحماض الأمينية الأساسية يتم بمسارات معقدة

تنتقل الآن إلى البناء الحيوى للأحماض الأمينية الأساسية الذى يتم فى الكائنات المجهرية والنباتات بمسارات طويلة معقدة بالنسبة لمسارات بناء الأحماض الأمينية غير الأساسية. أكثر مسارات بناء الأحماض الأمينية الأساسية تعقيداً هى تلك التى تؤدى إلى تكوين الأحماض الأمينية فينائل ألانين وتيروزين وتربتوفان وهستيدين التى تحتوى على حلقة عطرية أو حلقة غير متجانسة.

أربعة من الأحماض الأمينية الأساسية للحيوانات تُبنى بواسطة النباتات والكائنات المجهرية من الأحماض الأمينية غير الأساسية. فالثريونين ومثيونين ولايسين تُبنى من الأسبارتات، بينما أرجنتين يُبنى من الجلوتامات. أما أيسوليوسين يتكون فى البكتريا من الحمضى الأمينى الأساسى ثريونين. وسوف نشرح فى الجزء التالى إثنين من مسارات بناء الأحماض الأمينية الأساسية إحداهما خاص ببناء الأحماض الأمينية العطرية والآخر خاص ببناء الهستيدين.

فينائل ألانين وتيروزين وتربتوفان تُبنى بمسار عام يشمل شيكيمات وكوريسمات كمركبات وسيطة

تُبنى الأحماض الأمينية العطرية فينائل ألانين وتيروزين وتربتوفان بمسار عام يشمل إنشاء حلقة عطرية. وهذا المسار الذى يُشار إليه أحياناً بمسار الشيكيمات shikimate pathway (شكل ٢٠ - ٦) يُعتقد أنه متشابه فى كل من البكتريا والنباتات. تشمل الخطوة الأولى فى مسار البناء تكثيف فوسفواينول بيروفات phosphoenolpyruvate (أحد المركبات الوسيطة فى الإنحلال السُكْرِي) مع ارثيروز ٤ - فوسفات erythrose 4-phosphate (أحد المركبات الوسيطة فى مسار فوسفات البنتوز)، والسكر سباعى الكربون الناتج يفقد مجموعة فوسفات ثم تقفل السلسلة ويتكون ٥ - ديهيدروكوينات 5-dehydroquinate. إزالة جزئ ماء بعد ذلك يؤدى إلى تكوين ٥ - ديهيروشيكيمات 5-

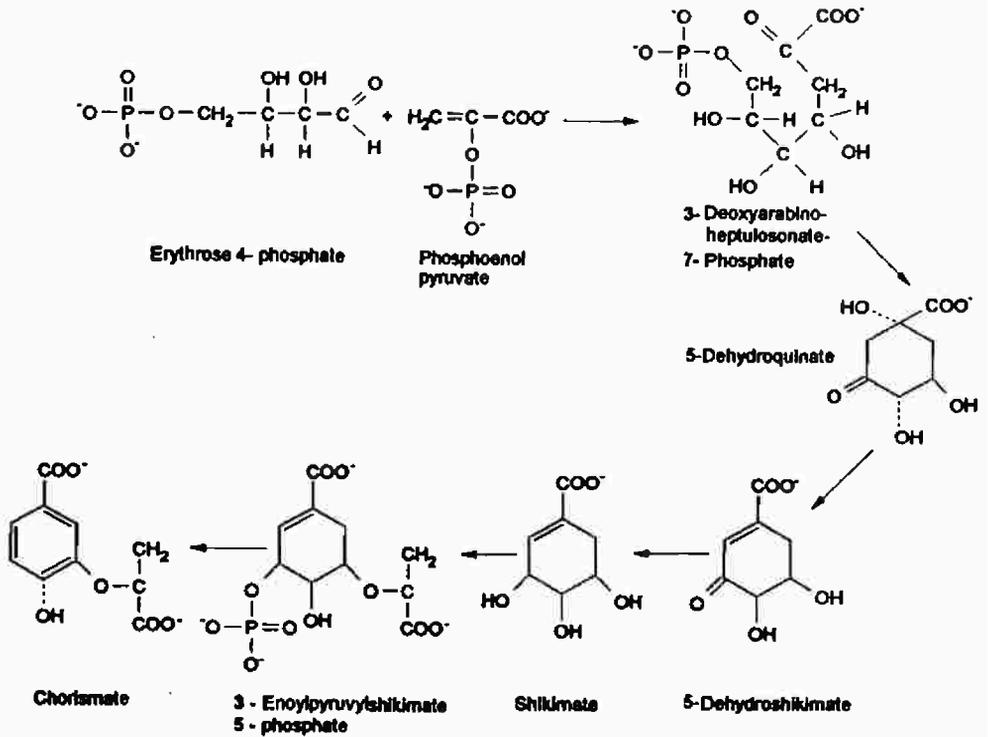


شكل ٢٠ - ٦

مسار الشيكيمات لبناء الأحماض الأمينية العطرية فى بكتريا القولون (E. Coli).

dehydroshikimate الذى يُختزل بواسطة NADPH إلى شيكيمات shikimate (شكل ٢٠ - ٧). تكثيف جزيء فوسفوانيلول بيروفات آخر مع شيكيمات ينتج مركب وسيط الذى يفقد مجموعة الفوسفات ويتحول إلى كوريسمات chorismate.

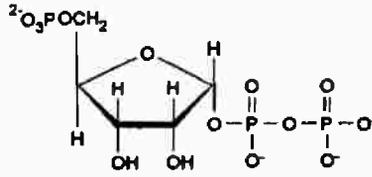
يتفرع مسار البناء عند الكوريسمات إلى مسارين أحدهما خاص ببناء فينيل ألانين وتيروسين والآخر خاص ببناء تربتوفان. ففي المسار الأول تتحول الكوريسمات بواسطة إنزيم mutase إلى بريفينات prephenate وهو المادة البادئة للحلقة العطرية لفينيل ألانين وتيروسين (شكل ٢٠ - ٨). فإزالة مجموعة كربوكسيل وجزيء ماء من بريفينات ينتج فينيل بيروفات phenylpyruvate، أما البديل عن ذلك هو إزالة مجموعة الكربوكسيل من بريفينات وتكوين ٤- هيدروكسى فينيل بيروفات 4-hydroxyphenylpyruvate، ثم أن نقل مجموعة الأمينو من الجلوتامات لكل من هذين الحمضين يؤدي إلى تكوين



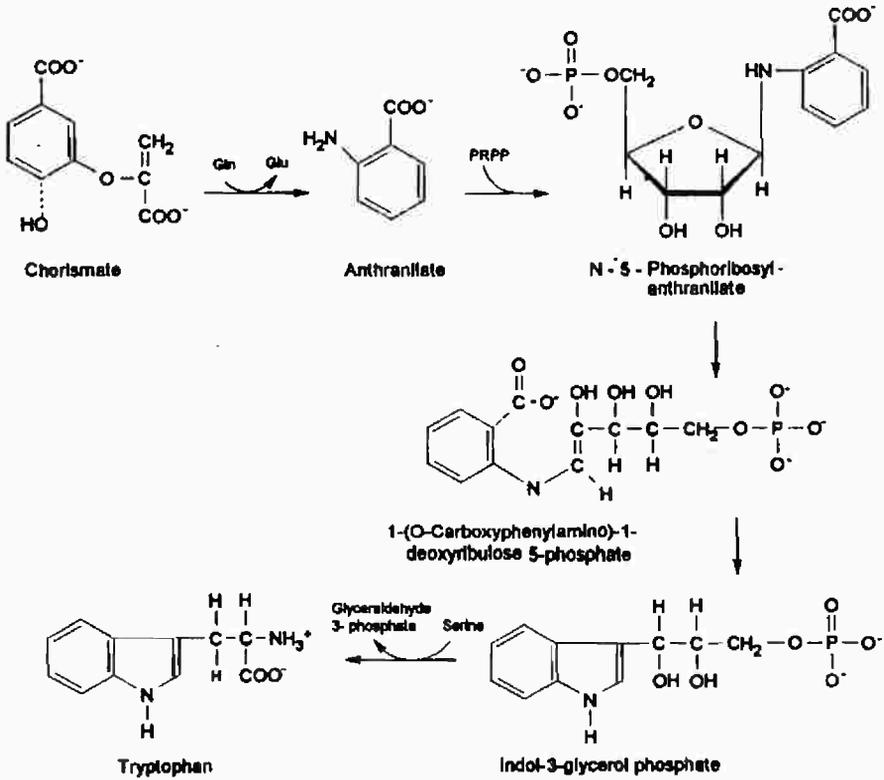
شكل ٢٠ - ٧

البناء الحيوي لكوريسمات وهو أحد المركبات الوسيطة في عملية البناء الحيوي للأحماض الأمينية فينيل ألانين وتيروسين وتريبتوفان.

فينيل ألانين phenylalanine وتيروسين tyrosine على التوالي.



Phosphoribosyl-pyrophosphate (PRPP)



شكل ٢٠ - ٩

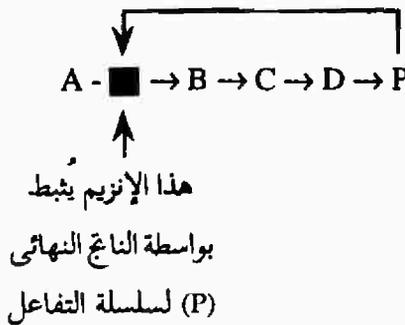
البناء الحيوي للتریٹوفان من الكوریسات

الهستيدين يُبنى من الأدينوزين ثلاثى الفوسفات وفوسفوريبوزيل بيروفوسفات والجلوتامين

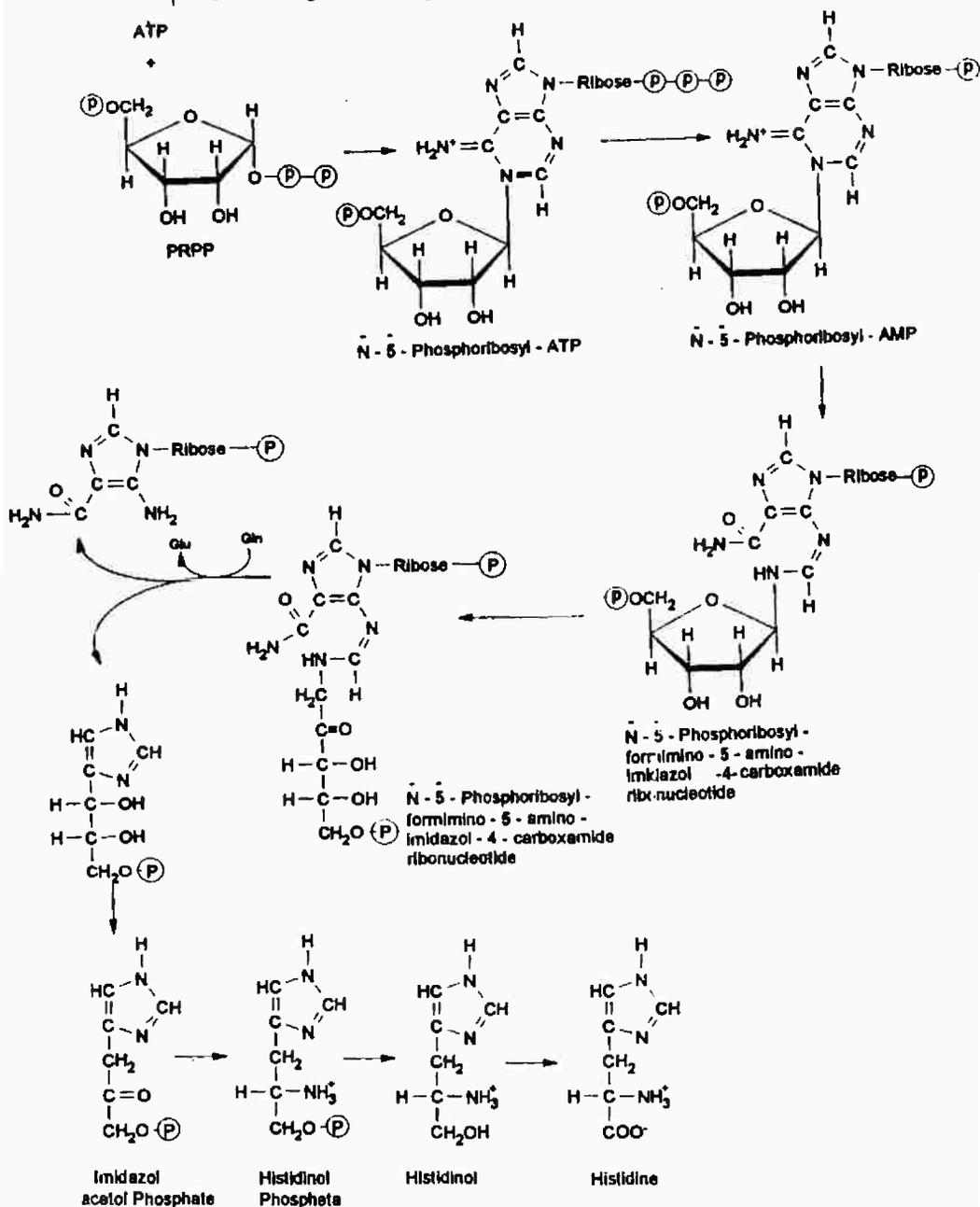
يظهر أن البناء الحيوى للهستيدين فى النباتات والبكتريا متشابه ويشتمل على تفاعلات معقدة (شكل ٢٠ - ١٠). تبدأ سلسلة تفاعلات بناء الهستيدين بتكثيف أدينوزين ثلاثى الفوسفات (ATP) مع فوسفوريبوزيل بيروفوسفات (PRPP) حيث ترتبط ذرة النتروجين الأولى (N₁) فى حلقة البيورين مع ذرة الكربون الأولى (C₁) لوحدة الريبوز فى PRPP. ومن الثابت أن خمس ذرات كربون فى الهستيدين تشتق من PRPP، بينما وحدة الأدينين فى ATP هى مصدر لذرة نتروجين وذرة كربون لحلقة الإيميدازول فى الهستيدين، أما ذرة النتروجين الأخرى فى حلقة الإيميدازول تشتق من السلسلة الطرفية فى الجلوتامين.

البناء الحيوى للأحماض الأمينية يُنظَّم بالتثبيط بالتغذية المرتدة ويتغير تركيز الإنزيمات

يعتمد معدل البناء الحيوى للأحماض الأمينية أساساً على كمية الإنزيمات المشتركة فى مسارات البناء وعلى نشاط هذه الإنزيمات. فالتفاعل الإنعكاسى الأول فى مسار البناء عادة ما يمثل أهم مواضع التنظيم، فالنتاج النهائى لمسار البناء (P) غالباً ما يثبط الإنزيم الذى يحفز الخطوة الأولى (A → B) فى المسار. وهذا النوع من التحكم الذى يطلق عليه التثبيط بكيفية التغذية المرتدة feedback inhibition ضرورى للمحافظة على الوحدات البنائية وطاقاة الأيض.



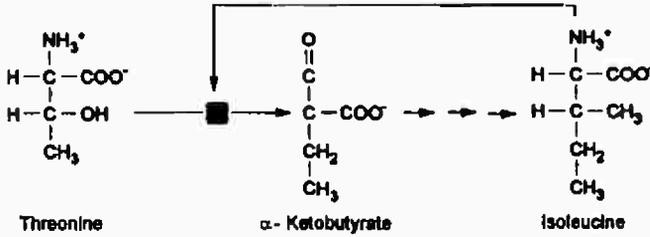
البناء الحيوي للأحماض الأمينية والهيم



شكل ٢٠ - ١٠

مسار البناء الحيوي للهستيدين في بكتريا القولون والنباتات. (P) تشير إلى مجموعة فوسفوريل.

وأول مثال أكتشف للتنظيم بهذه الطريقة هو تنظيم بناء الأيسوليوسين فى بكتريا القولون، فقد وجد أن أيسوليوسين يثبط إنزيم threonine dehydratase وهو الإنزيم الذى يحفز التفاعل الأول فى مسار بناء أيسوليوسين.



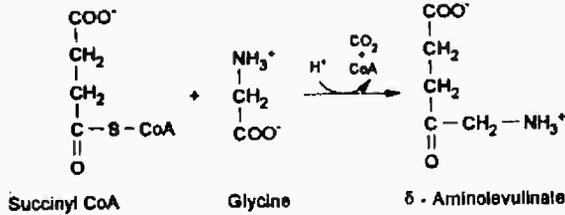
وبطريقة مماثلة يثبط التربتوفان المتراكب الإنزيمى الذى يحفز الخطوة الأولى والثانية فى مسار تحول الكوريسمات إلى تربتوفان.

أما الطريقة الأخرى لتنظيم معدل بناء الأحماض الأمينية يكون عن طريق التحكم فى تركيز الإنزيمات المشاركة فى مسار البناء. فعند توفر أحد الأحماض الأمينية للخلية بكمية كافية فإنه يعمل على خفض تركيز معظم الإنزيمات المشتركة فى عملية البناء وذلك بخفض نشاط الجينات الموجهة لبناء هذه الإنزيمات، وتعرف هذه الطريقة بوقف (كبح) البناء Repression. ويعتبر نظام بناء الهستيدين أكثر نظم البناء دراسة، فقد وجد أن إضافة الهستيدين إلى بيئة نمو بكتريا Salmonella typhimurin يوقف بناء الإنزيمات العشرة المشتركة فى مسار بناء الهستيدين.

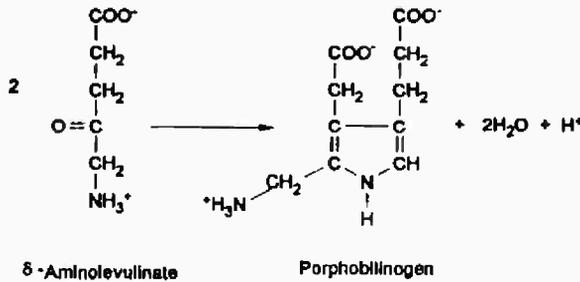
البورفورينات تُبنى من جليسين وسكسنايل مرافق إنزيمى A

بالإضافة إلى دور الأحماض الأمينية كوحدات بنائية للبروتينات فإنها تمثل أيضا مواد أولية لعدد كبير من الجزيئات البيولوجية التى تشمل بعض الهرمونات والفيتامينات والمرافقات الإنزيمية والبورفورينات وغيرها. وسنقتصر دراستنا فى هذا الجزء على البناء الحيوى للبورفورينات porphyrins نظرا لأهميتها فى بروتينات الهيم مثل الهيموجلوبين والبيتيوكرومات وكذلك صبغة الكلوروفيل التى تشترك فى عملية البناء الضوئى.

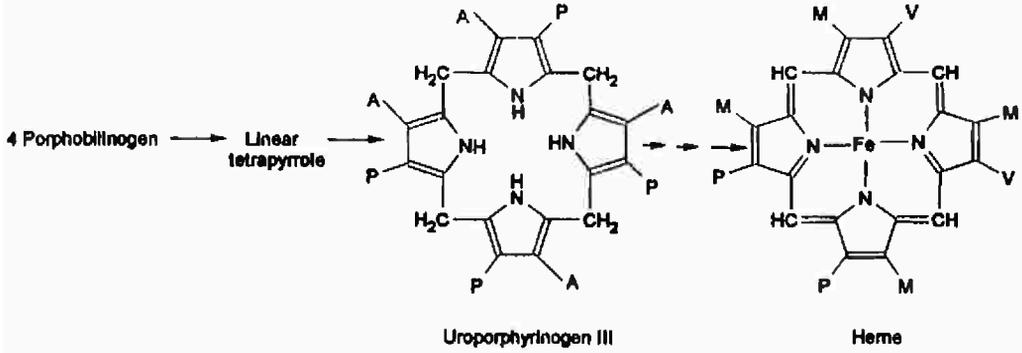
يُعتبر جليسين المادة الأولية الأساسية فى بناء البورفورينات. فتشمل الخطوة الأولى فى بناء البورفورين تكثيف جليسين وسكسنايل - مرافق إنزيمى A وتكوين دلتا أمينولفيلينات δ -aminolevulinate.



يحفز هذا التفاعل إنزيم δ -aminolevulinate synthetase الذى يُمثل موضع التنظيم الأساسى فى بناء البورفورينات. وفى الخطوة التالية يتكثف جزيئين دلتا أمينولفيلينات ويتكون بورفوبيلينوجين porphobilinogen تحت حفز إنزيم δ -aminolevulinate de-hydrase.



يتكاثف أربعة جزيئات بورفوبيلينوجين من الرأس إلى الذيل ويتكون تترابيرول خطى linear tetrapyrrole الذى يتحول وهو مازال مرتبطاً بالإنزيم إلى مركب حلقي هو يوروفيرجين - ٣ (uroporphyrinogen III). أما التفاعلات التالية تغير السلاسل الجانبية ودرجة عدم التشبع فى يوروفيرينوجين - ٣ وتكون الهيم أو الكلوروفيل أو فيتامين B₁₂ شكل (٢٠ - ١١).



شكل ٢٠ - ١١

مسار بناء الهيم. الاختصارات أسيتات A = ، M = ميثايل ، P = بروبيونايل و V فينايل

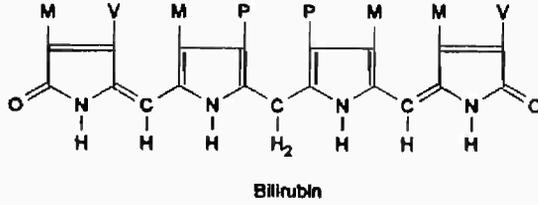
البورفورينات تتراكم في الأنسجة وسوائل الجسم نتيجة لبعض الأمراض الوراثية في أيض البورفورينات

الخلل الوراثي في بعض الإنزيمات المشتركة في البناء الحيوي للبورفورينات يؤدي إلى تراكم بعض المركبات الوسيطة في مسار البناء في خلايا الدم الحمراء وسوائل الجسم وفي الكبد، وتعرف هذه الحالة بأمراض البورفيريا porphyria. أحد هذه الأمراض يدعى congenital erythropoietic porphyria يؤثر أساساً على خلايا الدم الحمراء وينتج عن نقص إنزيم uroporphyrinogen - III cosynthetase. وفي هذا المرض يتراكم بوروبورفيرينوجين - ١ ويفرز في البول ويعطيه اللون الأحمر المميز، ويصاحب هذا المرض تآكل الأسنان بالأشعة فوق البنفسجية وزيادة غير طبيعية في حساسية الجلد لضوء الشمس.

أما مرض acut intermintten porphyria وهو مرض آخر، يؤثر على الكبد وينتج عن نقص في نشاط إنزيم uroporphyrinogen synthetase ولذلك يتراكم دلتا أمينو- لفيلينات وبورفوبيلينوجين في الكبد مع إفراز كمية كبيرة من هذه المواد في البول. ويورث هذا المرض كصفة جسمية سائدة autosomal dominant وأعراضه ألأم في البطن واضطراب عصبي.

بليروين هو المركب الوسيط فى انحلال الهييم

فترة حياة كرات الدم الحمراء فى الشخص السليم تكون حوالى ١٢٠ يوم حيث تزال الخلايا القديمة من الدورة الدموية وتحل فى الطحال، فالجزء البروتينى يتفكك إلى محتوياته من الأحماض الأمينية، بينما تتفكك مجموعة الهييم لتعطي أيونات الحديد Fe^{3+} وبليروين bilirubin وهو أحد مشتقات تترابيروول الخطى (شكل ٢٠ - ١٢). يرتبط بليروين بالبليومين السيرم وينقل إلى الكبد حيث يتحول إلى صورة ذائبة بإرتباطه بوحدين من الحمض السكرى جلو كورونات ويفرز فى السائل المرارى.



شكل ٢٠ - ١٢

بليروين أحد صبغات السائل المرارى الاختصارات M = ميثايل، P = بروبيونيل، V = فينايل

وبليروين هى الصبغة المسئولة عن إصفرار الجلد ومقلة العين فى مرض اليرقان - jaundice الذى ينتج عن تلف فى وظائف الكبد، ولذا فإن تقدير تركيز بليروين فى الدم يعتبر من الوسائل المفيدة فى تشخيص مرض اليرقان وأمراض الكبد الأخرى.

المراجع

- Bender, D. A.: Amino Acid Metabolism, Wiley, New York. 1975.
- Brill, W. J.: Biological Nitrogen Fixation, Sci. Am., 236 : 68 - 81 March (1977).
- Conn, E. E., P. K. Stumpf, G. Bruening, and R. H. Doi: Outlines of Biochemistry (5 th ed.) John Wiley & Sons, New York, 1987.
- Cunnigham, E. B.: Biochemisry: Mechanisms of Metabolism, McGraw-Hill, New York, 1978.
- Delwiche, C. C.: The Nitrogen Cycle, Sci. Am., 223 : 136 - 147, September (1977)
- Granick, S., and S. J. Beale: "Hemes, Chlorophyll, and Related Compunds: Biosynthesis and Metabolic Regulation," Adv. Enzymol., 40 : 33 - 203 (1978).
- Lehninger, A. L.: Principles of Biochemisry, Worth, New York, 1982.
- Meister, A.: Biochemistry of Amino Acids, 2nd ed., Academic, New York, 1965.
- Metzler, A.: Biochemistry: The Chemical Reactions of Living Cells, Academic Press, New York, 1977.
- Mortenson, L. E., and R. N. Thorneley: Structure and Function of Nitro-

- genase," Ann. Rev. Biochem., 48 : 387 - 418 (1979).
- Nyhan, W. L. (ed.): Heritable Disorders of amino Acid Metabolism, Wiley, New York, 1974.
- Smith, K. M., (ed.): Porphyrins and Metalloporphyrins, Elsevier, 1976.
- Strayer, L.: Biochemistry 2nd ed., Freeman, San Francisco, 1981.
- Umbarger, H. E.: Amino Acid Biosynthesis and Its Regulation,: Ann. Rev. Biochem., 47 : 533 - 606 (1978).
- Zubay, G. (Coord. author): Biochemistry, Addison - Wesley, Reading, Mass., 1983.

تمارين

- ١ - أجب عن الجمل التالية بصح أو خطأ - وإذا كانت خطأ إشرح ذلك.
- (أ) المواد البادئة في بناء الأحماض الأمينية العطرية هي مواد بسيطة في مسار الإنحلال السُكْرِي ودورة حمض الستريك.
- (ب) بالرغم من أن الحمض الأميني فينيل آلانين يعتبر من الأحماض الأمينية الأساسية للإنسان فإن الحمض الأميني تيروزين ليس كذلك لأن الإنسان يمكن أن يبنى التيروسين من فينيل آلانين.
- (ج) NO_3 تمثل المصدر النتروجيني الأساسي للنباتات لعدم قدرة النباتات على استخدام أمونيا التربة.
- (د) البكتريا المثبتة للنتروجين يمكن أن تنتج الأمونيا من N_2 , H^+ ومستقبل إلكتروني غير عضوي وكذلك من N_2 و H_2 .
- ٢ - (أ) أى من الأحماض الأمينية العشرين يمكن أن تتكون مباشرة من المركبات الوسيطة في مسار الإنحلال السُكْرِي ودورة حمض الستريك في خطوة واحدة.
- (ب) أكتب هذه المعادلات مستخدماً الجلوتامات كامانح للنتروجين في تفاعل نقل مجموعة الأمينو.
- ٣ - إختزال N_2 بواسطة H_2 لتكوين NH_3 في تفاعل النيتروجيناز nitrogenase يحتاج إلى ٤ جزيئات ATP لكل زوج إلكترون منقول
- (أ) هل هذا العدد من جزيئات ATP المطلوبة في هذا التفاعل متوقعة (E_0')

لتفاعل نصف الخلية $1/4 N_2 + 3 H^+ + NH_3 = 3e^-$ (وفولت).

(ب) كيف تستخدم هذه الطاقة وكيف تزود في النظام.

(ج) وضح كيف يمكن التحقق من دور ATP في تثبيت النتروجين.

٤ - أكسب المعادلة المتزنة لتخليق الحمض الأميني ألأنين من الجلوكوز.

٥ - ما هو مشتق الفولات folate المتفاعل في كل من التحولات التالية

(أ) جليسين ← سيرين

(ب) هستيدين ← جلوتامات

(ج) هوموسستين ← ميثونين

٦ - في التفاعل الذى يحفز بإنزيم glutamine Synthetase تنقل ذرة أكسجين من السلسلة الطرفية للجلوتامات إلى الأرتوفوسفات كما إتضح من الدراسات التى استخدم فيها ^{18}O . اقترح تفسير لهذه النتائج.

٧ - فى الأشخاص العاديين فإن التيروزين يعتبر من الأحماض الأمينية غير الأساسية، بينما فى مرض النقص الوراثى لإنزيم Phenylalanin hydroxylase فإن المرضى يحتاجون إلى التيروزين فى غذائهم لحدوث النمو الطبيعى. إشرح ذلك.

٨ - أحد الكائنات الدقيقة الطافرة (١) تحتاج إلى إثنين من الأحماض الأمينية B و C لنموها وطاقر آخر (٢) يحتاج فقط إلى الحمض الأميني B. إثنين من الطافرات (٣) و (٤) يحتاجان فقط إلى الحمض الأميني C. الطافر ٣ يحدث فيه تجمع للأيضه D التى تدعم نمو الطافر (٤) ولكن لا تدعم نمو الطافر (١) أو (٢). الطافر (٤) يحدث فيه تجمع للأيضه A التى وحدها تدعم نمو الطافر (١)

(أ) إرسم مخطط بيانى لمسار البناء الذى يربط بين المركبات A و B و C و D موضحا الخطوة التى يتم عندها الإعاقه فى كل طافر.

(ب) ما هى الخطوة الأكثر إحتمالا للتثبيط بواسطة المركب C.

٩ - ما هى المركبات الوسيطة فى سريان النتروجين من N_2 إلى الهيم.

البناء الحيوى للنيوكليويتيدات

Biosynthesis of Nucleotides

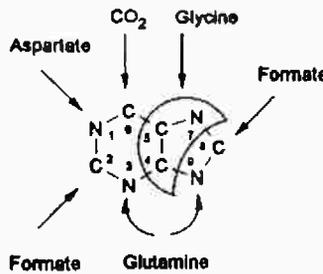
يتعلق هذا الفصل بالبناء الحيوى للنيوكليويتيدات nucleotides ومسارات تفككها، فكل الكائنات الحية ماعدا بعض أنواع البكتريا لها القدرة على بناء النيوكليويتيدات. ويعتبر البناء الحيوى للنيوكليويتيدات من العمليات الأساسية لكل الخلايا والذي يرجع إلى عدم مقدرة الخلايا على استخلاص النيوكليويتيدات من الوسط المحيط من ناحية، وإشتراك هذه المركبات فى معظم العمليات الحيوية من ناحية أخرى.

- ١ - فالنيوكليويتيدات تمثل المواد الأولية النشطة فى بناء DNA و RNA.
- ٢ - تمثل مشتقات النيوكليويتيدات مركبات وسيطة نشطة فى عدد كبير من مسارات البناء مثل UDP - جلوكوز وهو المركب النشط فى بناء الجلايكوجين.
- ٣ - الأدينوزين ثلاثى الفوسفات ATP وهو أحد نيوكليويتيدات الأدينين يعمل كحامل عام لطاقة الأيض فى الأنظمة الحية.
- ٤ - تُشكّل نيوكليويتيدات الأدينين عناصر تركيبية فى ثلاثة مرافقات إنزيمية ألا وهى NAD^+ و FAD و CoA .
- ٥ - تعمل بعض النيوكليويتيدات أيضا كمنظمات أيضية، فالادينوزين أحادى الفوسفات الحلقى cyclic AMP يعمل كمؤثر وسيط فى مسار فعل بعض الهرمونات.

كذلك فإن التعديل التساهمي الذى يتم بواسطة ATP يغير نشاط بعض الإنزيمات وعلى سبيل المثال فسفرة إنزيم glycogen synthetase .

حلقة البيورين تُبنى من الأحماض الأمينية ومشتقات رباعى هيدروفولات وثانى أكسيد الكربون

نيوكليوتيدات البيورين purine nucleotides الأساسية التى تدخل فى بناء الأحماض النووية تشمل أدنينوزين ٥ - أحادى الفوسفات (AMP) أو حمض الأدينيليك وجوانوزين ٥ - أحادى الفوسفات (GMP) أو حمض الجوانيليك اللذان يحتويان على قاعدة أدنين (A) وجوانين (G) على التوالى. ولقد أوضحت التجارب التى غُذيت فيها حيوانات التجارب على أيضاً مختلفة تحتوى على كربون و نيتروجين معلّم أن ذرات حلقة البيورين تُشتق من خمس مركبات مختلفة (شكل ٢١ - ١)، فتشتق ذرات الكربون أرقام ٤ و ٥ وذرة النيتروجين ٧ من جليسين، وذرة النيتروجين رقم ١ تشتق من الأسبارتات، أما ذرتى النيتروجين أرقام ٣ و ٩ يشتقان من مجموعة الأميد للجلوتامين. ذرتى الكربون ٢ و ٨ يشتقان من الفورمات المنشطة فى رباعى هيدروفولات، بينما ثانى أكسيد الكربون هو مصدر ذرة الكربون رقم ٦.

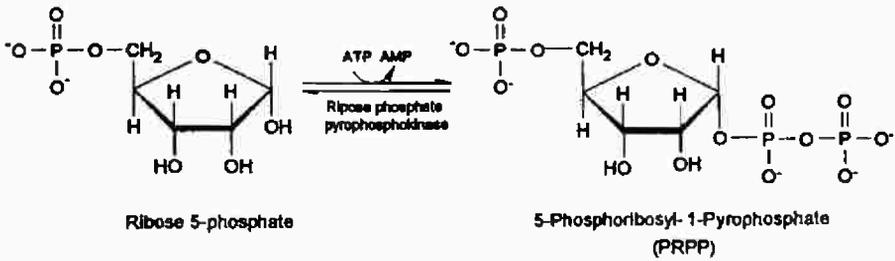


شكل ٢١ - ١

مصدر ذرات الكربون والنيتروجين فى حلقة البيورين Purine

٥- فوسفوريبوزيل ١- بيروفوسفات هو مصدر وحدة فوسفات الريبوز فى النوكليوتيدات

تشتق وحدة فوسفات الريبوز التى تدخل فى تركيب نوكليوتيدات البيورين والبيريميدين من ٥- فوسفوريبوزيل ١- بيروفوسفات (PRPP) وهو مركب وسيط أيضا فى البناء الحيوى للهستيدين والثريوفان. يبنى ٥ - فوسفوريبوزيل بيروفوسفات من ATP وريبوز ٥ - فوسفات الذى يتكون من مسار فوسفات البننتوز. وإنزيم kinase الذى يحفز هذا التفاعل يختلف عن إنزيمات Kinase الأخرى فى أنه ينقل مجموعة بيروفوسفات وليس مجموعة فوسفات من ATP إلى ذرة الكربون الأولى فى ريبوز ٥ - فوسفات.

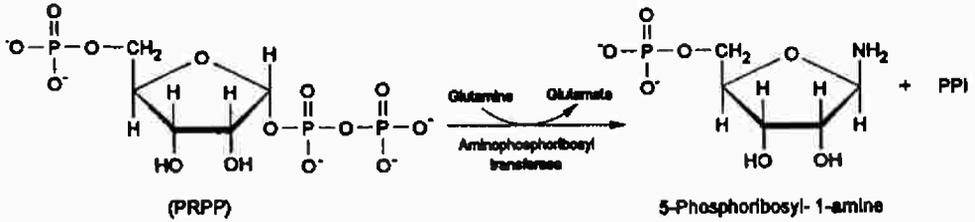


البناء الحيوى لنوكليوتيدات البيورين يبدأ بالريبوز ٥ - فوسفات الذى يُبنى عليه حلقة البيورين

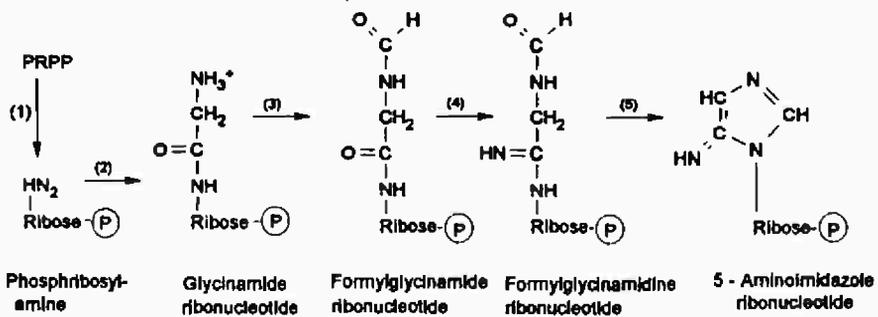
يبدأ البناء الحيوى لنوكليوتيدات البيورين بالريبوز ٥ - فوسفات الذى يُبنى عليه حلقة البيورين فى عشر خطوات. والنتيجة الأولى لمسار البناء الذى يحتوى على حلقة بيورين كاملة هو إينوسين - ٥ - أحادى الفوسفات (IMP) أو حمض الاينوسينيك inosinic acid الذى يتحول بعد ذلك إلى AMP أو GMP.

الخطوة الأولى فى البناء الحيوى لنوكليوتيدات البيورين هو تكوين ٥ - فوسفوريبوزيل ١ - أمين 5-phosphoribosyl - 1 - amine من تفاعل PRPP مع الجلوتامين، فى هذا التفاعل يتم إستبدال مجموعة البيروفوسفات على ذرة الكربون الأولى فى PRPP

بمجموعة الأمينو في الجلوتامين، وتكون الرابطة الجلايكوسيدية C - N الناتجة في الهيئة الفراغية بيتا (β). يدفع هذا التفاعل إلى الأمام بتميو البيروفوسفات.



في الخطوة التالية يرتبط جليسين مع فوسفوريبوزيل أمين ويتكون جليسيناميد ريبونوكليوتيد (شكل ٢١ - ٢). يستهلك جزئ ATP في هذا التفاعل لتكوين رابطة الأמיד بين مجموعة الكربوكسيل في الجليسين ومجموعة الأمينو في فوسفوريبوزيل أمين. وترتبط مجموعة الأمينو ألفا الطرفية من وحدة الجليسين مع مجموعة الفورمالدهيد المشتقة من ميثيلين رباعي هيدروفولات ويتكون

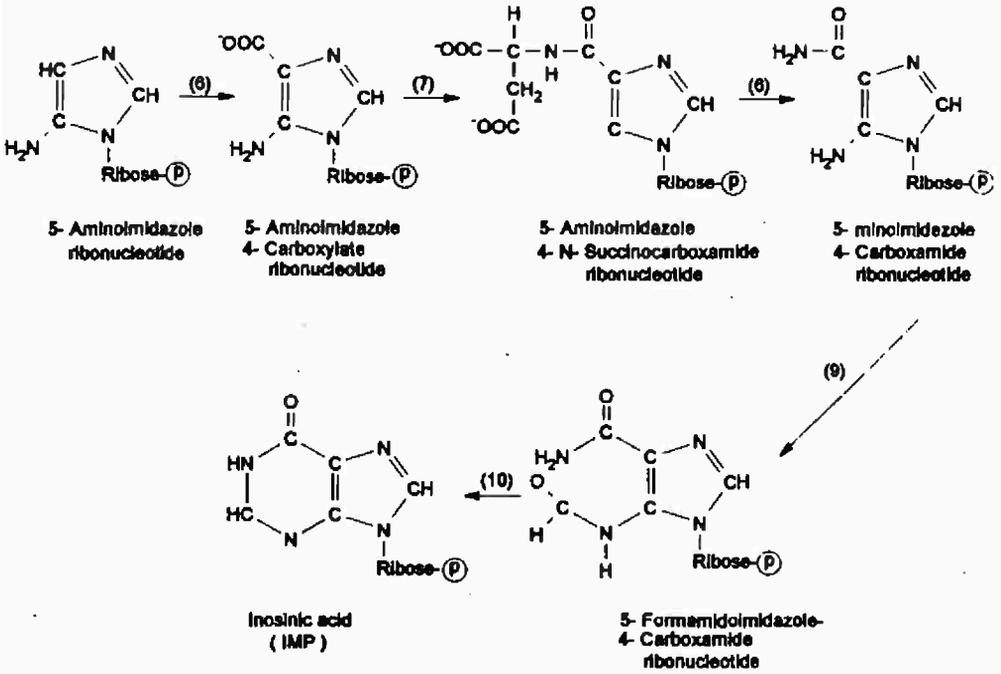


شكل ٢١ - ٢

المرحلة الأولى في البناء الحيوي للبيورين: تكوين ٥ - أمينو إيميدازول ريبونوكليوتيد من PRPP. تشمل هذه المرحلة التفاعلات التالية (١) استبدال البيروفوسفات بمجموعة أمينو من السلسلة الجانبية للجلوتامين (٢) إضافة جليسين (٣) إضافة مجموعة فورميل (٤) نقل ذرة نتروجين من الجلوتامين و (٥) إزالة جزئ ماء مع تكوين تركيب حلقي.

ألفا - N - فورميل جليسيناميد ريبونيوكلوتيد - α - N - formylglycinamide ribonucleotide. ثم تتحول مجموعة الكيتون فى هذا المركب إلى مجموعة أميدين ، وتستمد ذرة النتروجين فى هذا التفاعل من السلسلة الجانبية للجلوتامين فى تفاعل يستخدم طاقة ATP. فورميل جليسيناميد ريبونيوكلوتيد وهو ناتج التفاعل السابق يتحول بإزالة جزئ ماء إلى ٥ - أمينو إيميدازول ريبونيوكلوتيد 5-amino - imidazol ribonucleotide الذى يحتوى على الحلقة الخماسية لهيكل البيورين .

الطور التالى فى بناء هيكل البيورين يشتمل على تكوين الحلقة السادسة (شكل ٢١ - ٣). يحتوى أمينو إيميدازول ريبونيوكلوتيد على ثلاث ذرات من الذرات الستة اللازمة لإنشاء الحلقة السادسة بينما تشتق الثلاث ذرات الباقية من ثانى أكسيد الكربون والإسبارتات وفورميل رباعى هيدروفولات. فيشتمل التفاعل الأول فى هذا الطور على كربوكسيلات أمينو إيميدازول ريبونيوكلوتيد الذى يتحول إلى ٥ - أمينو - إيميدازول - ٤ - كربوكسيلات ريبونيوكلوتيد 5-aminoimidazol - 4 - carboxylate ribonucleotide. وفى الخطوة التالية تفاعل مجموعة الكربوكسيل فى هذا المركب مع مجموعة الأمينو فى الأسبارتات ويتكون ٥ - أمينو إيميدازول - ٤ - N - سكسينو كربوكساميد ريبونيوكلوتيد 5 - aminoimidazole - 4 - N-succinocarboxamide ribonucleotide. ويستخدم جزئ ATP فى تكوين رابطة الأميد فى هذا التفاعل . فى الخطوة التالية يتفكك المركب الوسيط الناتج من التفاعل السابق حيث ينفرد الهيكل الكربونى للأسبارتات فى صورة فيوماترات ويتكون ٥ - أمينو إيميدازول - ٤ - كربوكساميد ريبونيوكلوتيد 5-aminoimidazole - 4 - carboxamide ribonucleotide. والذرة الأخيرة فى حلقة البيورين تستمد من N^{10} - فورميل رباعى هيدروفولات N^{10} -Formyl tetrahydrofolate ، والمركب الناتج وهو ٥ - فورما ميدو إيميدازول - ٤ - كربوكساميد ريبونيوكلوتيد 5-Formamido imidazol 4-carboxamide ribonucleotide يتحول إلى الصورة الحلقية بإزالة جزئ ماء ويتكون إينوسين ٥ - أحادى الفوسفات inosine 5-monophosphate (IMP) الذى يحتوى على حلقة بيورين كاملة.



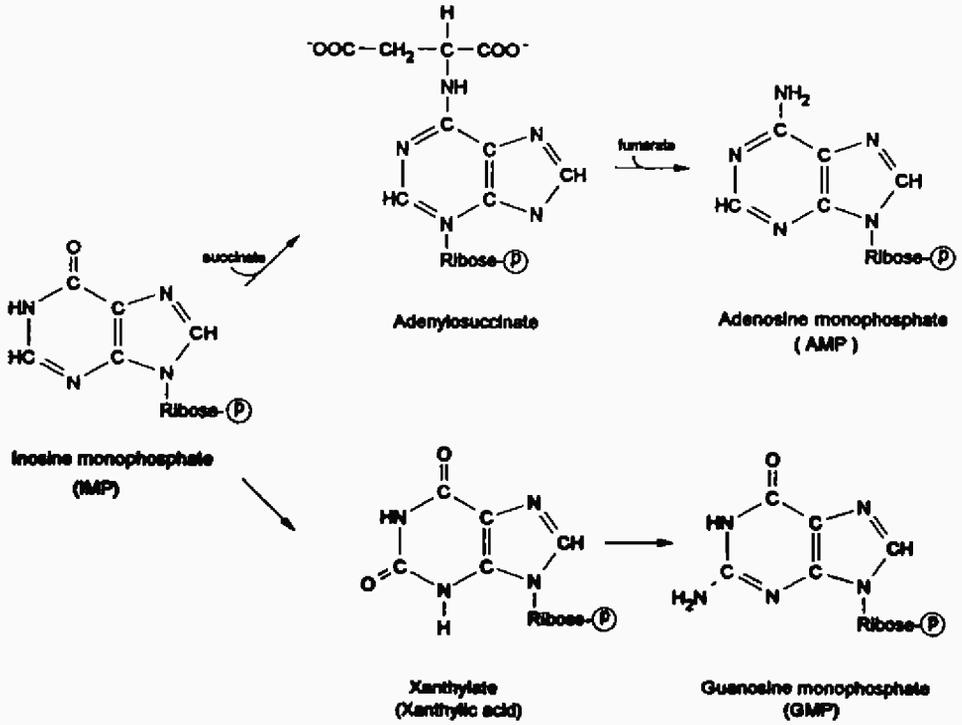
شكل ٢١ - ٣

المرحلة الثانية في البناء الحيوي للبيورين: تكوين إينوسين ٥ - أحادي الفوسفات من ٥ - أمينو إيميدازول ريبونوكليوتيد. هذه التفاعلات تشمل (٦) كبريسلة، (٧) إضافة إسبارتات، (٨) إزالة فيومارات، (٩) إضافة مجموعة فورميل و (١٠) إزالة جزيء ماء وتكوين الحلقة السادسة

الأدينوزين أحادي الفوسفات (AMP) والجوانوزين أحادي الفوسفات (GMP) يتكونا من الأينوسين أحادي الفوسفات (IMP)

الإينوسين أحادي الفوسفات وهو الناتج الأول لمسار بناء قواعد البيورين يعتبر المادة البادئة لكل من الأدينوزين أحادي الفوسفات (AMP) والجوانوزين أحادي الفوسفات (GMP) (شكل ٢١ - ٤). يتكون الأدينوزين أحادي الفوسفات من الإينوسين أحادي الفوسفات باستبدال الأكسجين على ذرة الكربون السادسة بمجموعة أمينو، والذي يتم بإضافة

الأسبارتات وتكوين أدنيلوسكسينات adenylosuccinate ثم إزالة الفيومارات وتكوين أدنوزين أحادى الفوسفات (AMP) adenosine monophosphate أو حمض الأدنيليك. وتستخدم طاقة GTP فى تكوين أدنيلوسكسينات من الإينوسين أحادى الفوسفات والأسبارتات.



شكل ٢١ - ٤

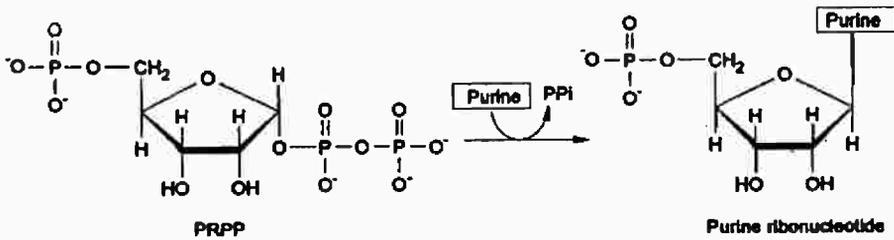
تكوين AMP و GMP من IMP

يتكون الجوانوزين أحادى الفوسفات من الإينوسين أحادى الفوسفات فى خطوتين. فى الخطوة الأولى يتأكسد الإينوسين أحادى الفوسفات إلى الزانثيلات xanthylate تحت حفز إنزيم dehydrogenase فى وجود NAD^+ كمستقبل للهيدروجين. وفى الخطوة التالية تنقل مجموعة الأمينو من السلسلة الجانبية للجلوتامين إلى الزانثيلات ويتكون حمض الجوانيليك guanylic acid أو الجوانورين أحادى الفوسفات guanosine mon-

phosphate (GMP). ويستهلك في التفاعل الأخير رابطتان غنيتان بالطاقة حيث يتحلل جزئ ATP إلى AMP ويروفوسفات ثم تتحلل البيروفوسفات إلى أرتوفوسفات.

قواعد البيورين الناتجة من عمليات الهدم يُعاد استخدامها ثانية في بناء النيوكليوتيدات

قواعد البيورين الحرة التي تنتج من تفكك الأحماض النووية والنيوكليوتيدات يمكن إعادة استخدامها ثانية في بناء النيوكليوتيدات بتفاعل الإسترداد salvage reaction. في هذا التفاعل تنقل وحدة ريبوز فوسفات من ٥ - فوسفوريوزيل - ١ - بيروفوسفات (PRPP) إلى البيورين. ويتكون ريبونيوكلوتيد البيورين المقابل purine ribonucleotide.



يوجد إثنين من الإنزيمات ذوات تخصص مختلف. الأول Adenine Phosphoriposyl transferase يحفز تكوين حمض الأدنيليك.



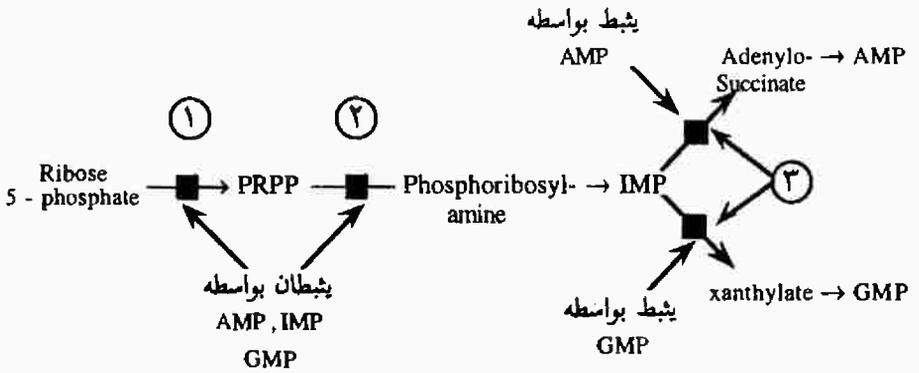
بينما إنزيم hypoxanthine - guanine phosphoribosyl transferase يحفز تكوين حمض الجوانيليك وحمض الإينوسينيك.



وتفاعل الإسترداد ليس بسيطاً فقط ولكنه أيضا يستهلك طاقة أقل.

البناء الحيوى لنوكليوتيدات البيورين يُنظَّم بالتثبيط بالتغذية المرتدة
 يتم التحكم فى معدل بناء نوكليوتيدات البيورين بالتثبيط بالتغذية المرتدة عند ثلاثة
 مواضع (شكل ٢١ - ٥):

١ - التثبيط بالتغذية المرتدة لإنزيم 5-phosphoribosyl-1- pyrophosphate synthetase بواسطة AMP و GMP و IMP. فيشبطُ هذا الإنزيم بواسطة AMP و GMP و IMP.



شكل ٢١ - ٥

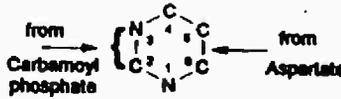
التحكم فى معدل بناء نوكليوتيدات البيورين

٢ - تحول PRPP إلى فوسفوريبوزيل أمين يمثل نقطة التحكم الأساسية فى البناء
 الحيوى لنوكليوتيدات البيورين. فالإنزيم الذى يحفز هذا التحول وهو glutamine
 PRPP aminotransferase يشبطُ بواسطة ريونيو نوكليوتيدات البيورين المختلفة.

٣ - يقوم AMP بتثبيط خطوة تحول IMP إلى أدنيلوسكسينات، وبالمثل يشبطُ GMP
 خطوة تحول IMP إلى الزانثيلات، فهذه التفاعلات تُمثلُ نقطَ التفرُّع من IMP إلى
 AMP و GMP.

حلقة البيريميدين تُبنى من الإسبارتات وكارباميل فوسفات

تشمل نيوكليوتيدات البيريميدين الأساسية سايتيدين ٥ - أحادى الفوسفات cytidine (CMP) 5-monophosphate أو حمض السايتيدليك وبوريدين ٥ - أحادى الفوسفات (UMP) uridine 5-monophosphate أو حمض اليوريدليك اللذان يحتويان على قواعد البيريميدين pyrimidines سايتوسين Cytosine ووراسيل Uracil على التوالي. فى البناء الحيوى لنيوكليوتيدات البيريميدين يتم أولاً بناء حلقة البيريميدين التى ترتبط بالريبوز ٥ - فوسفات لتكون نيوكليوتيدات البيريميدين. ٥ - فوسفوريبوزيل - ١ - بيروفوسفات هو أيضاً مصدر الريبوز فوسفات. والمواد الأولية لحلقة البيريميدين تشمل الأسبارتات aspartate وكارباميل فوسفات carbonyl phosphate (شكل ٢١ - ٦).



شكل ٢١ - ٦

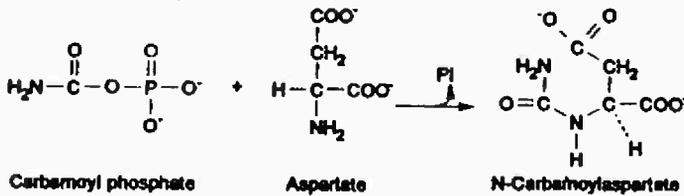
مصدر الذرات فى حلقة البيريميدين: ذرة الكربون رقم ٢ وذرة النتروجين رقم ٣ يُشتقا من كارباميل فوسفات، بقية الذرات تشتق من الأسبارتات.

يبدأ البناء الحيوى للبيريميدينات بتكوين كارباميل فوسفات وهو أيضاً أحد المركبات الوسيطة فى دورة اليوريا. ويختلف كارباميل فوسفات المستخدم فى بناء البيريميدينات فى أنه يتكون فى السيتوسول بينما ذلك المستخدم فى دورة اليوريا يتكون فى الميتوكوندريا. والإختلاف الآخر هو أن الجلوتامين وليس NH_4^+ هو مصدر النتروجين فى بناء كارباميل فوسفات فى السيتوسول الذى يحفز أيضاً بإنزيم مختلفة عن ذلك الموجود فى الميتوكوندريا.

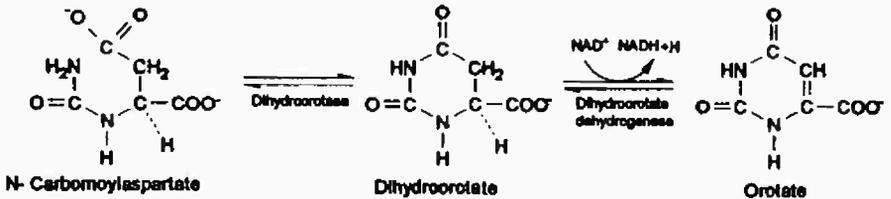


Carbamoyl phosphate + 2 ADP + P_i + glutamate

الخطوة التالية فى البناء الحيوى للبيريميدينات تشمل تكوين N-كارباميل اسبارتات N-carbamoylaspartate من الإسبارتات و كارباميل فوسفات فى تفاعل يحفز بإنزيم . aspartate transcarbamoylase



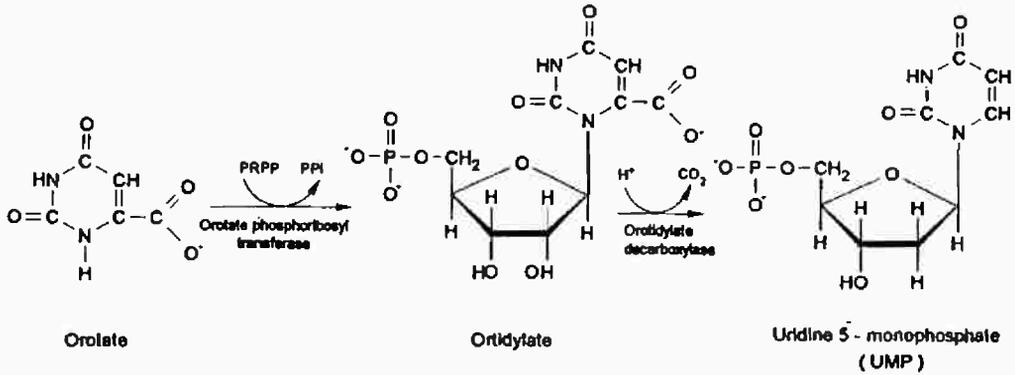
وفى الخطوة التالية يُزال جزئى ماء من كارباميل أسبارتات ويتكون داي هيدروأوروتات dihydroorotate الذى يحوى على حلقة بيريميدين، وهذا المركب يتحول بالأوكسدة إلى أوروتات orotate .



الأوروتات تتحصل على ريبوزفوسفات من فوسفوريبوزيل بيروفوسفات

الخطوة التالية فى البناء الحيوى لنيوكليوتيدات البيريميدين تشمل حصول أوروتات (قاعدة بيريميدين حرة) على وحدة ريبوزفوسفات من ٥ - فوسفو ريبوزيل - ١ - بيروفوسفات (PRPP) وتكوين أورتيديلات ortidylate (بيريميدين نيوكليوتيد). وهذا

التفاعل الذى يحفز بإنزيم *orotidylate pyrophosphorylase* يدفع إلى الأمام بتحلل البيروفوسفات. ثم تنزع مجموعة الكربوكسيل من أورتيديلات ويتكون يوريدين - أحادى الفوسفات أو اليورتيديلات *uridylate* وهو نيوكليوتيد البيريميدين الأساسى.



البناء الحيوى للنيوكليوسيدات ثنائية وثلاثية الفوسفات

صورة النيوكليوتيدات النشطة التى تدخل فى البناء الحيوى وفى تحولات الطاقة هى النيوكليوسيدات ثنائية وثلاثية الفوسفات. وتحول النيوكليوسيدات أحادية الفوسفات إلى النيوكليوسيدات ثنائية الفوسفات بواسطة إنزيمات *kinase* التى تستخدم ATP كمانح لمجموعة الفوسفات، مثال ذلك فسفرة اليوريدين أحادى الفوسفات (UMP) بواسطة إنزيم *UMP Kinase*.

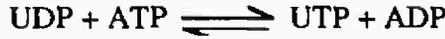


ونيوكلوسيدات الأدينين AMP و ADP و ATP تتحول داخليا بواسطة إنزيم *Adenylate Kinase*، وثابت الإتزان لهذا التفاعل يقترب من الواحد.



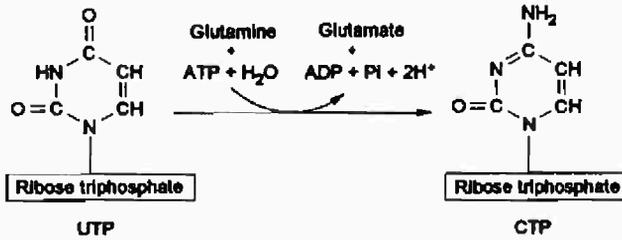
أما التحولات الداخلية بين النيوكليوسيدات ثنائية الفوسفات والنيوكليوسيدات ثلاثية

الفوسفات فتم تحت حفز إنزيم nucleoside diphosphate kinase ، مثال ذلك .



سايثيدين ثلاثى الفوسفات (CTP) يتكون من يوريدين ثلاثى الفوسفات UTP بتفاعل أمينه (ادخال مجموعة أمين)

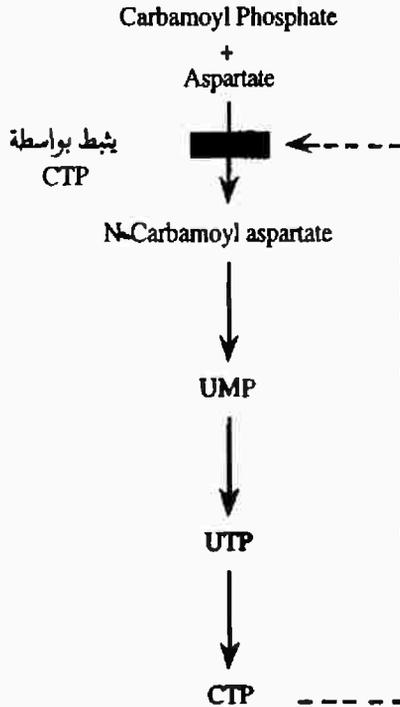
سايثيدين ثلاثى الفوسفات CTP وهو نيوكليوتيد البيريميدين الآخر يتكون من اليوريدين ثلاثى الفوسفات UTP بتفاعل أمينة amination ، حيث تستبدل ذرة الأكسجين على ذرة الكربون رقم ٤ بمجموعة أمينو. وفى الثدييات تُشتق مجموعة الأمينو من السلسلة الطرفية للجلوتامين بينما تستخدم NH_4^+ كمصدر لمجموعة الأمينو فى بكتريا القولون، وفى كلا التفاعلين يستخدم جزئى ATP لدفع التفاعل.



البناء الحيوى للنيوكليوتيدات البيريميدين يُنظم بالتثبيط بالتغذية المرتدة

يتم تنظيم معدل بناء نيوكليوتيدات البيريميدين خلال إنزيم aspartate transcarbamoylase (ATCase) الذى يحفز تكوين كارباميل أسبارتات من كارباميل فوسفات والأسبارتات (شكل ٢١ - ٧). فيثبط هذا الإنزيم بواسطة CTP وهو الناتج النهائى لسلسلة البناء. ويقوم CTP بتثبيط الإنزيم بخفض قابليته للمواد الخاضعة دون تأثير على السرعة القصوى (V_{max}) للإنزيم. ومدى التثبيط الذى يتم بواسطة CTP الذى قد يصل إلى ٩٠٪ يعتمد على تركيز المادة الخاضعة. بالمقارنة فإن ATP ينشط إنزيم ATCase

حيث يؤدي إلى زيادة قابلية الإنزيم للمواد الخاضعة دون تغيير للسرعة القصوى. بالإضافة إلى ذلك فإن ATP و CTP يتنافسان على المركز التنظيمي في الإنزيم، فيتم إحلال ATP بـ CTP من المركز التنظيمي عند ارتفاع مستوى ATP.



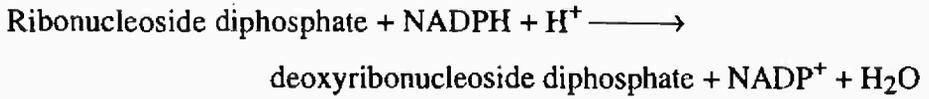
شكل ٢١ - ٧

تنظيم البناء الحيوي لنوكليوتيدات البيريميدين

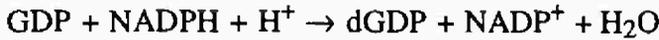
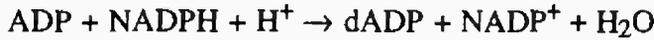
ترجع الأهمية البيولوجية لتنشيط إنزيم ATCase بواسطة ATP إلى أمرين. الأول أنه يعمل على تساوي معدل تكوين نوكليوتيدات البيورين والبيريميدين، فتكوين كميات متساوية من هذين النوعين من النوكليوتيدات يكون ضرورياً لبناء الأحماض النووية. وثانياً فإن التنشيط بواسطة ATP يمثل إشارة إلى توفره كمادة خاضعة لبعض تفاعلات البناء لقواعد البيريميدين مثل بناء كارباميل فوسفات وفسفرة UMP وتحويله إلى UTP.

دى أوكسى ريبونيوكليويد تتكون بإختزال الريبونيوكليويدات ثنائية الفوسفات

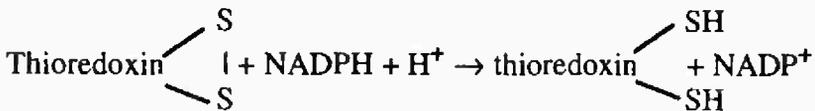
ننتقل الآن إلى بناء دى أوكسى ريبونيوكليويدات deoxyribonucleotides وهى الوحدات البنائية لـ DNA. تتكون دى أوكسى ريبونيوكليويدات بإختزال الريبونيوكليويدات ribonucleotides المقابلة حيث تستبدل مجموعة الهيدروكسيل على ذرة الكربون الثانية فى وحدة الريبوز بذرة هيدروجين. وفى الثدييات وبكتريا القولون تمثل الريبونيوكلويسيدات ثنائية الفوسفات مادة التفاعل وبذلك يمكن التعبير عن التفاعل الكلى لهذا التحول كالاتى:



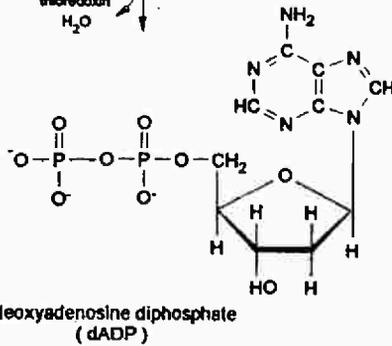
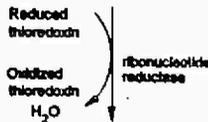
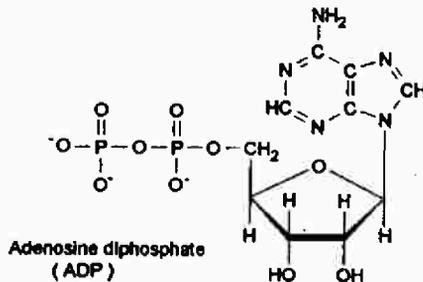
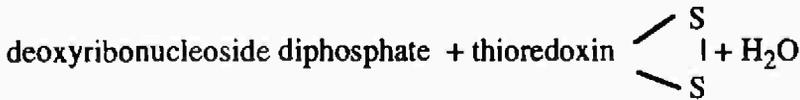
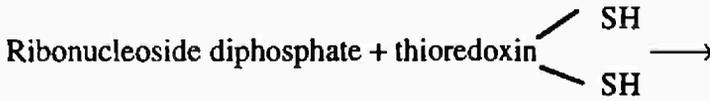
مثال ذلك إختزال أدينوزين ثنائى الفوسفات (ADP) إلى ٢- دى أوكسى أدينوزين ثنائى الفوسفات (dADP)، وإختزال جوانوزين ثنائى الفوسفات (GDP) إلى ٢- دى أوكسى جوانوزين ثنائى الفوسفات (dGDP).



إختزال وحدة الريبوز إلى ٢- دى أوكسى ريبوز لا يتم بإنتقال الهيدروجين من NADPH مباشرة إلى وحدة الريبوز، ولكن يتم الإنتقال خلال مركب وسيط وهو بروتين يدعى ثيوريدوكسين thioredoxin الذى يحتوى على مجموعتين سلفهيدريل (-SH) تقوم بحمل ذرات الهيدروجين من NADPH إلى الريبونيوكلويسيدات ثنائية الفوسفات. فتختزل أولاً الصورة المؤكسدة للثيوريدوكسين بواسطة NADPH بإنزيم thioredoxin reductase.



ثم تُستخدم الصورة المختزلة للثيوريدوكسين فى إختزال الريبونوكليوسيدات ثنائية الفوسفات ribonucleoside diphosphate إلى دى أوكسى ريبونوكليوسيدات ثنائية الفوسفات deoxyribonucleoside diphosphate تحت حفز إنزيم reductase (شكل ٢١ - ٨).



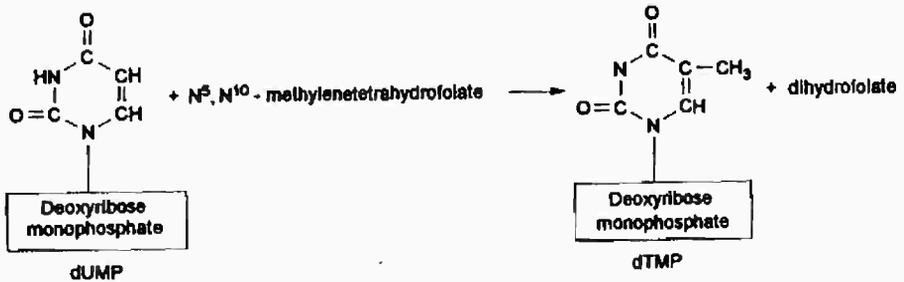
شكل ٢١ - ٨

تحويل ADP إلى dADP. النيوكليوسيدات ثنائية الفوسفات الأخرى تتحول إلى صورة دى أوكسى بنفس الطريقة

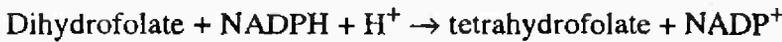
دى أوكسى ثيميديلات: يتكون بمثيلة دى أوكسى يوريديلات

يحتوى DNA على دى أوكسى نايميدين أحادى الفوسفات dTMP (دى أوكسى نايميديلات) بدلا من يوريدين أحادى الفوسفات UMP الذى يوجد فى RNA.

ويتكون دى أوكسى نايميدين أحادى الفوسفات dTMP بميثلة methylation دى أوكسى يوريدين أحادى الفوسفات dUMP تحت حفز إنزيم thymidylate synthase. N^5, N^{10} -methylene tetrahydrofolate - ميثيلين رباعى هيدروفولات - N^5, N^{10} -tase late هو مانح مجموعة الميثايل الذى يتحول فى هذا التفاعل إلى ثنائى هيدروفولات dihydrofolate.



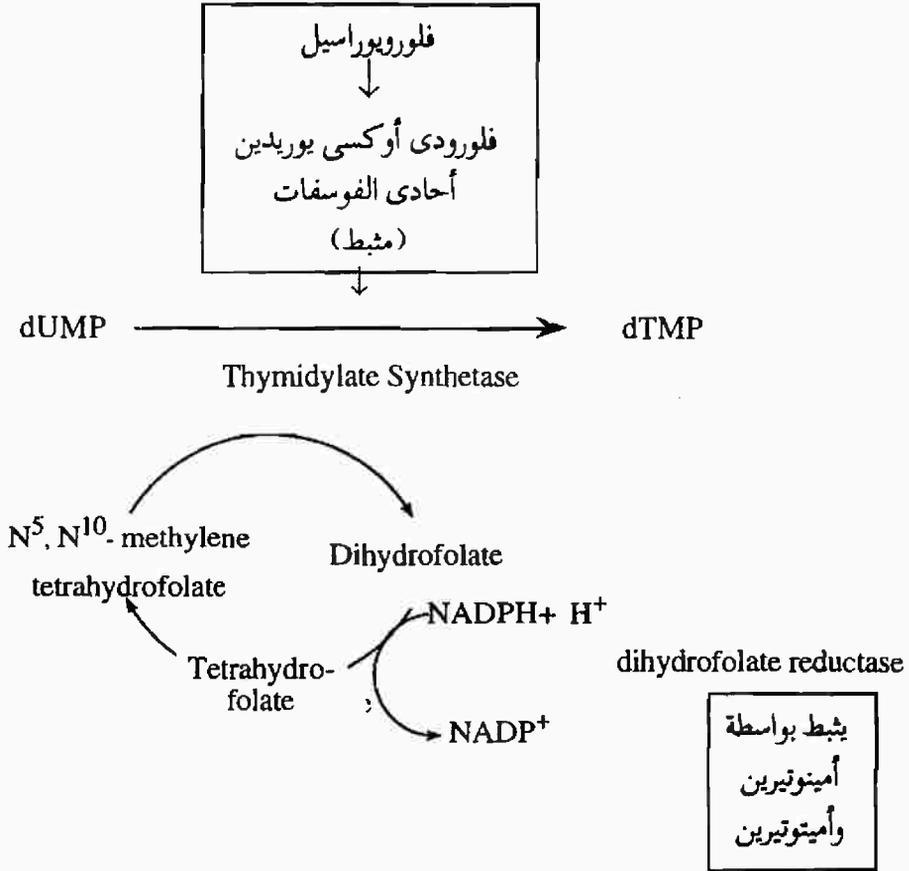
راجع أن نقل ذرة الكربون الواحدة يتم على مستوى رباعى هيدروفولات وليس على مستوى ثنائى هيدروفولات، ولذلك يجب توليد رباعى هيدروفولات من ثنائى هيدروفولات. ويتم ذلك بواسطة إنزيم dihydrofolate reductase فى وجود NADPH كعامل مختزل.



بعض مثبطات البناء الحيوي لـ دى أوكسى نايميديلات تُستخدم كعقاقير مضادة للسرطان

الإنقسام السريع فى الخلايا السرطانية يحتاج إلى إمداد سريع ومتواصل من دى أوكسى نايميديلات dTMP لبناء DNA. وإمكان تثبيط تكوين دى أوكسى نايميديلات فى هذه الخلايا كان له دور كبير فى العلاج الكيمايى للسرطان (شكل ٢١ - ٩). إنزيمات thymidylate synthetase و dihydrofolate reductase هى الإنزيمات

المستهدفة في هذا المجال. فلوروراسيل fluorouracil وهو أحد العقاقير المضادة للسرطان يتحول في الخلايا إلى فلورودي أوكسي يوريديلات (F-Fluorodeoxyuridylate (dUMP)، وهذا المركب الذي يماثل في تركيبه دي أوكسي يوريديلات-deoxyuridy late (dUMP) يقوم بتثبيط إنزيم thymidylate synthetase تثبيطاً غير عكسياً بارتباطه بالمركز النشط للإنزيم بدلا من المادة الخاضعة dUMP.



شكل ٢١ - ٩

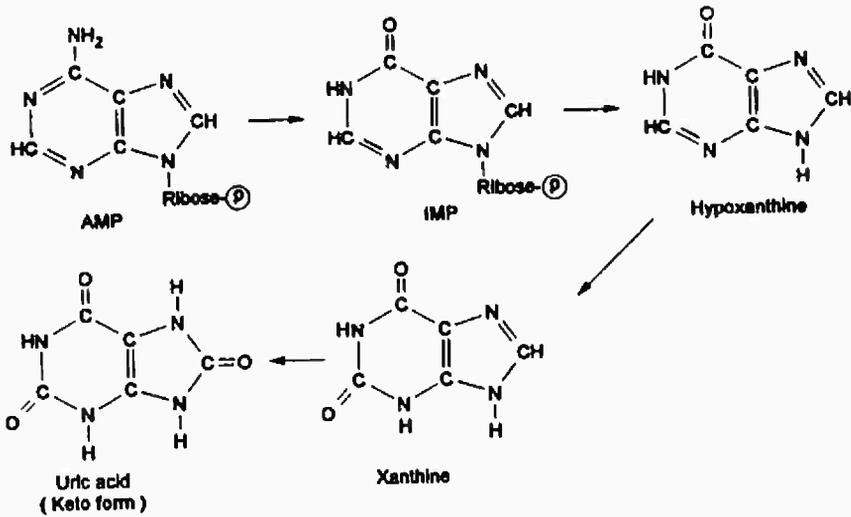
إنزيمي thymidylate synthetase و dihydrofolate reductase هي الإنزيمات المستهدفة في العلاج الكيميائي للسرطان يقوم فلورودي أوكسي يوريدين أحادى الفوسفات بتثبيط تفاعل مثله dUMP. أمينوتيرين وأميتوتيرين وهي مناهضات لثنائي هيدروفولات تمنع توليد رباعي هيدروفولات.

ويمكن أيضا وقف تكوين دى أوكسى ثايميديلات بتثبيط توليد رباعى هيدروفولات (شكل ٢١ - ٩). فبعض المركبات المناظرة لثنائى هيدروفولات مثل أمينوتيرين-ami nopterin وأميثوتيرين تعتبر مثبطات تنافسية لإنزيم dihydrofolate re-ductase . ويعتبر مركب أمينوتيرين عقاراً مفيداً فى علاج سرطان الدم الحاد acute leukemia وسرطان المشيمة choriocarcinoma .

البيورينات تتفكك إلى حمض اليوريك فى الإنسان

تدخل نيوكليوتيدات الخلية فى تحول أبيض مستمر، حيث تتفكك إلى القواعد الحرة التى قد تستخدم فى تكوين نيوكليوتيدات جديدة، أو قد تتحول القواعد إلى صورة ذائبة يمكن إفرازها خارج جسم الإنسان. يبدأ هدم النيوكليوتيدات بتميؤها إلى النيوكليوسيدات المقابلة بواسطة إنزيمات nucleotidase ، ولى ذلك نعيمؤ فوسفورى للنيوكليوسيدات إلى القواعد الحرة وريبوز ١- فوسفات (أودى أوكسى ريبوز ١- فوسفات) بواسطة إنزيمات nucleoside phosphorylases . وريبوز ١- فوسفات الناتج من تفكك النيوكليوتيدات يتحول إلى المتشكّل المقابل ريبوز ٥- فوسفات الذى يدخل فى بناء فوسفوريبوزيل بيروفوسفات PRPP . كما أن بعض القواعد الناتجة من تفكك البيورينات قد يعاد إستخدامها فى بناء نيوكليوتيدات جديدة بمسار الإسترداد.

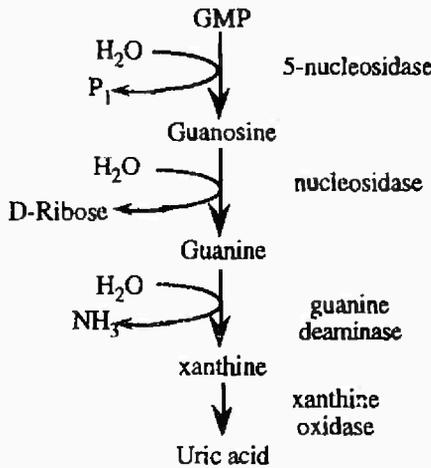
يشتمل مسار تفكك الأدينوزين أحادى الفوسفات AMP (شكل ٢١ - ١٠) على تفاعلات إضافية، فنزال مجموعة الأمينو أولاً من AMP تحت حفز إنزيم adenylate deaminase ويتكون إينوسين أحادى الفوسفات IMP . والتفاعلات التالية التى تؤدى إلى تكوين قاعدة الهيبوزانثين hypoxanthine الحرة تتبع النمط العام السابق ذكره. فى الخطوة التالية يقوم إنزيم xanthine oxidase وهو أحد بروتينات الفلافين التى تحتوى على موليبدنيم وحديد بأكسدة الهيبوزانثين إلى زانثين xanthine ثم إلى حمض اليوريك uric acid . والأكسجين الجزئى الذى يستخدم كعامل مؤكسد فى كلا التفاعلين يختزل إلى H_2O_2 الذى يتفكك بدوره إلى H_2O و O_2 بواسطة إنزيم catalase .



شكل ٢١ - ١٠

تفكك الأدينوزين أحادي الفوسفات AMP إلى حمض اليوريك

الأيض الهدمي للجوانوزين أحادي الفوسفات GMP ينتج أيضا حمض اليوريك (شكل ٢١ - ١١). ففي الخطوة الأولى يتميؤ GMP إلى النيوكليوسيد المقابل وهو



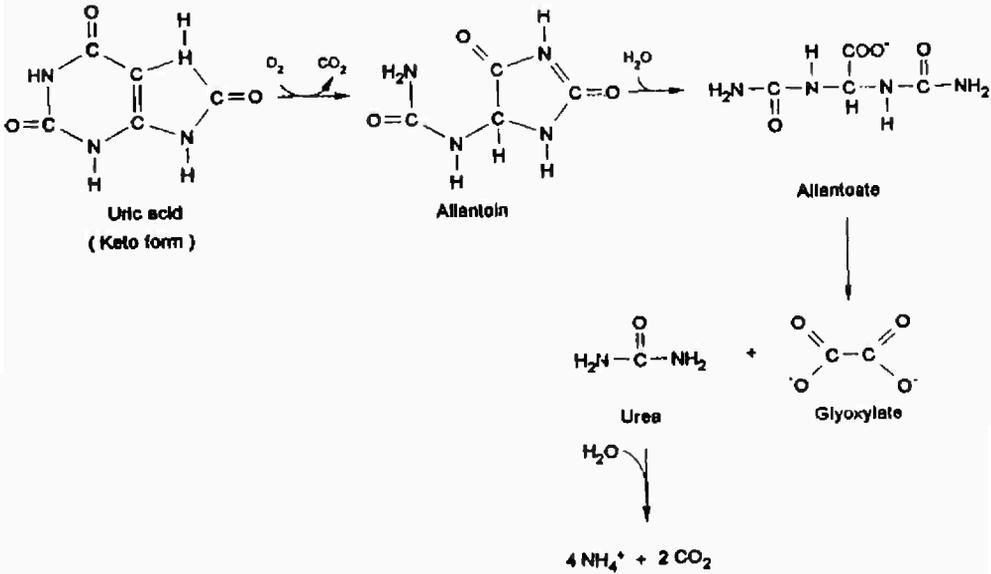
شكل ٢١ - ١١

مسار تفكك الجوانوزين أحادي الفوسفات إلى حمض اليوريك

جوانوزين الذى يتفكك إلى الجوانين الحر. يتحول أيضا الجوانين إلى الزانثين بإزالة مجموعة الأمين، ثم يتحول الزانثين إلى حمض اليوريك تحت حفز إنزيم xanthine oxidase. ويمثل حمض اليوريك الناتج النهائى لهدم البيورينات فى رتبة الرئيسيات primates التى تشمل الإنسان، حيث يفرز حمض اليوريك فى البول.

البيورينات تفكك إلى مدى أبعد من حمض اليوريك فى بعض الكائنات

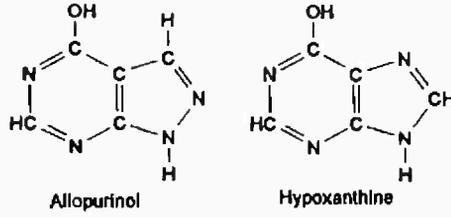
تفكك البيورينات يستمر إلى مدى أبعد من حمض اليوريك فى بعض الكائنات (شكل ٢١ - ١٢). فالثدييات الأخرى غير رتبة الرئيسيات تفرز ألوونتوين allantoin الذى يتكون من أكسدة حمض اليوريك.



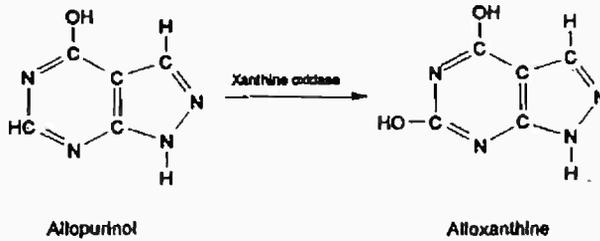
شكل (٢١ - ١٢)

تفكك اليورات إلى NH₄⁺ و CO₂. هذه التفاعلات تحفز بواسطة (١) Uricase، (٢) Allantoinase، (٣) Allantoicase و (٤) Urease

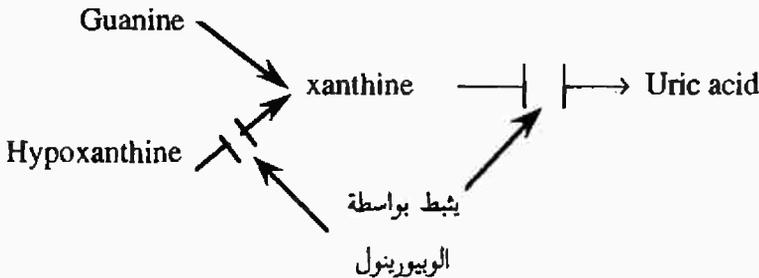
أما طائفة الأسماك كاملة العظام تفرز ألوونتوات allantoin الذى يتكون من تميؤ



مرض النقرس. فهذا المركب يعمل أولاً كمادة خاضعة لإنزيم xanthine oxidase ثم يتحول إلى مثبط لهذا الإنزيم. فيقوم الإنزيم بتحويل الوبيورينول إلى المشتق الهيدروكسيلي ألوزانثين alloxanthine الذي يظل مرتبطاً بالمركز النشط للإنزيم. وذرة المولبدنيم في إنزيم xanthine oxidase تحتفظ بحالة الأكسدة + 4 نتيجة لإرتباطها بالوزانثين بدلاً من رجوعها إلى حالة الأكسدة + 6 التي تحدث في دورة الحفز العادية للإنزيم. والتثبيط بالوبيورينول هو مثال للتثبيط الذاتي sulcide inhibition، حيث يقوم الإنزيم بتحويل مركب معين إلى مثبط فعال يقوم مباشرة بتثبيط الإنزيم.



وينخفض تكوين حمض اليوريك من الهيبوزانثين والزانثين مباشرة بعد تعاطي أوبيورينول.



ويكون نتيجة لذلك إرتفاع مستوى الهيپوزانثين والزانثين فى السيرم بعد تعاطى الوبيورينول، بينما ينخفض مستوى اليورات ويزال تبعاً لذلك حصوات حمض اليوريك. ويعتمد الفعل التشببى للألوبيورينول على تفاعله مع PRPP لتكوين الريبونيوكليوزيد، فمستوى PRPP وهى المادة الخاضعة المحددة لمعدل بناء البيورينات بمسار البناء الجديد ينخفض لإستخدامه فى عملية البناء بمسار الإسترداد، وبذلك ينخفض معدل تكوين البيورينات بصورة عامة.

المراجع

- Benkovic, S. J.: On the Mechanism of Action of Folate and Biopterin - Requiring Enzymes. *Ann. Rev. Biochem.* 49 : 227 - 251 (1980).
- Blakley, R. L.: *The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines*, North - Holland, 1969.
- Conn, E. E., P. K. Stumpf, G. Breuning, and R. H. Doi: *Outlines of Biochemistry*, (5 th ed.), John Wiley & Sons, New York, 1987.
- Elliott, K., and d. W. Fitzsimons (eds.): *Purine and Pyrimidine Metabolism*. Ciba Foundation Symposium, 48 (1977).
- Henderson, J. F., and A. R. P. Paterson: *Nucleotide Metabolism: An Introduction*. Academic Press, 1977.
- Jones M. E.: Pyrimidine Nucleotide Biosynthesis in Animals: Genes, Enzymes and Regulation of UMP Biosynthesis. *Ann. Rev. Biochem.* 49 : 253 - 279 (1980).
- Kelley, W. N., and I. M. Weiner (eds.): *Uric Acid*. Springer Verlage, 1978.
- Lehninger, A. L.: *Principles of Biochemistry*, Worth, New York, 1982.
- Murray, A. W.: "The biological Significance of Purine Salvage," *Ann. Rev. Biochem.*, 50 : 811 - 826 (1972).
- Metzler, A.: *Biochemistry: The Chemical Reactions of Living Cells*, Academic Press, New York, 1977.

Stanbury, J. B., J. B. Wyngaarden and D. S. Fredrickson, (eds.) The Metabolic Basis of Inherited Diseases (4th ed.) McGraw-Hill, 1978.

Strayer, L.: Biochemistry, 2nd ed., Freeman, San Francisco, 1981.

Thelander, L., and P. Reichard: Reduction of Ribonucleotides. Ann. Rev. Biochem. 48 : 133 - 158 (1979).

Zubay, G. (Coord. author): Biochemistry, Addison - Wesley. Reading, Mass., 1983.

تمارين

١ - أكتب المعادلة الموزونة لتكوين PRPP من الجلوكوز خلال فرع الأكسدة لمسار فوسفات البنتوز.

٢ - أكتب المعادلة الموزونة لتكوين الأروتات من الجلوتامين، CO_2 والأسبارتات.

٣ - ماهو المتفاعل المنشط في البناء الحيوى للمركبات التالية:

(أ) Phosphoribosylamine

(ب) Carbamoylaspartate

(جـ) Orotidylate من Orotate

(د) Nicotinate ribonucleotide

(هـ) Phosphoribosyl anthranilate

٤ - أكتب المعادلة الموزونة لتكوين dTMP من dUMP التى تزدوج مع تحول سيرين إلى جليسين.

٥ - ماهو المركب الوسيط في البناء الحيوى للبيورينات الذى سوف يتراكم فى الطافرات البكتيرية التى لا تستطيع تخليق:

(أ) N^5, N^{10} - methenyl FH_4

(ب) Glycine

(جـ) Aspartate

(د) Glutamin

٦ - وضع الموضوع (أو المواضيع) فى حلقة البيورين الذى يصبح معلما بالنظير أثناء عملية البناء فى الخلايا التى تتعرض إلى:

(أ) ^{15}N - Aspartate

(ب) ^{14}C - Glycine (معلم فى مجموعة الكربوكسيل)

(ج) ^{14}C - Serine (معلم فى مجموعة هيدروكسى ميثايل)

٧ - حدد الموضوع (أو المواضيع) فى حلقة البيريميدين لـ UMP الذى يصبح معلما بالنظير أثناء عملية البناء فى الخلايا التى تتعرض إلى:

(أ) ^{14}C - Succinate (معلمة فى كل ذرات الكربون)

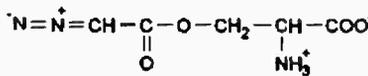
(ب) ^{15}N - Aspartate

(ج) ^3H - Oxaloacetate (معلمة فى كل ذرات الهيدروجين)

٨ - أشرح باختصار كيف يتأثر تكوين كل من دى أوكسى ريبونوكليوسيد ثلاثى الفوسفات الأربعة بتثبيط إنزيم Dihydrofolate reductase .

٩ - كم عدد جزيئات الجلوكوز التى يجب أن تتخمر لا هوائيا بواسطة بكتريا القولون لتوفير روابط الفوسفات الغنية بالطاقة الضرورية لتخليق ٢ جزئ CTP من CO_2 و NH_3 وأسبارتات وريوز ٥ - فوسفات .

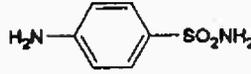
١٠ - يثبط إنزيم amidotransferase بواسطة المضاد الحيوى L-(O-diazoacetyl)- serine الذى يماثل الجلوتامين .



ما هى المركبات الوسيطة فى مسار بناء البيورين التى تتراكم فى الخلايا المعاملة بـ azaserine

١١ - ما هي تفاعلات البناء الأساسية التي تستخدم PRPP.

١٢ - يثبط النمو البكتيرى بواسطة سلفانيلاميد sulfanilamide وعقاقير السلفا المشابهة



Sulfanilamide

حيث يحدث تراكم لـ 5-aminoimidazol - 4 - carboxamide ribonucleo-

tide . هذا التثبط يعكس (يرتد) بإضافة P-aminobenzoate

اقترح ميكانيكية للتأثير التثبتي للسلفانيلاميد.