

الكيمياء الحيوية ١ - المحاضرة الثانية - د. فايزة القبيلي

العناصر المعدنية

تُقسم العناصر المعدنية إلى مجموعات خمس:

- ١- المكونات الرئيسية لجزيئات الجسم، ويتم تناولها عن طريق الطعام والشراب:
C - H - O - N - S (تدخل في تركيب الشحوم، البروتينات، السكريات).
- ٢- المعادن الهامة غذائياً: Ca - Mg - P - Na - K - CL (تُقدر الحاجة اليومية < ١٠٠ مغ/اليوم).
- ٣- العناصر الزهيدة Trace elements: كروميوم - كوبالت - نحاس - يود - حديد - منغنيز - موليبدينيوم - سيلينيوم - زنك - الفلور (تتطلبه تغذية بعض الحيوانات).
- ٤- عناصر ضرورية لتغذية الحيوانات ودورها غير معروف لدى الإنسان: زرنخ - كادميوم - نيكل - سيليكون - قصدير - فاناديوم.
- ٥- عناصر سامة: رصاص - زئبق، ضرورية بكميات محدودة، إذا تجاوزتها، أصبحت تأثيراتها سمية.

أولاً: المعادن الهامة غذائياً

- ١ - الصوديوم Na^+ : - يُمتص الصوديوم من الأمعاء الدقيقة (الصائم)، وكمية قليلة منه تُمتص من المعدة. حيث أن NaCl و KCl تُفرز بكمية قليلة في العصارة المعدية.
- الصوديوم هو الهابطة الرئيسة خارج الخلية، وهو يدخل الخلايا العصبية والعضلية في حال العمل، ثم يُضخ خارج الخلية بواسطة مضخة الصوديوم.
- يُقدر صوديوم الجسم الكلي بـ ٤٠ - ٦٠ مول، ويكون ٦٠ - ٧٠% منها قابلاً للتبادل بسرعة. إن انخفاض الصوديوم $\downarrow > 125$ ملمول/ل ← تشوش عقلي، وانخفاض الصوديوم $\downarrow > 120$ ملمول/ل ← الصدمة.
- تركيز Na^+ في البلازما ١٣٥ - ١٤٧ ملمول/ل
- تركيز Na^+ في السائل النخاعي الشوكي ١٣٥ - ١٤٥ ملمول/ل.
- الصوديوم داخل الخلوي ١ - ٢% من الصوديوم الكلي. ٩٠ - ٩٥% من الصوديوم يُطرح في البول، والألدوستيرون يُنقص الكمية المطروحة في التعرق.

٢ - البوتاسيوم K^+ : - يُمتص من الأمعاء الدقيقة،

- البوتاسيوم هو الهابطة الرئيسة داخل الخلية، وله دور في التقلص العضلي والاتصال العصبي،

- ٩٨% من البوتاسيوم الكلي يوجد في السائل داخل الخلوي (٢/٣ منه يكون مرتبطاً).

- تركيز الـ K^+ في البلازما ٣.٤ - ٥.٦ ملمول/ل.

- ارتفاع K^+ الدم بمقدار ١ ملمول/ل ← انخفاض pH البلازما بمقدار ٠.١

- قصور كلوي ← ارتفاع K^+ الدم ← حالة تسمم.

- مضخة K^+ / Na^+

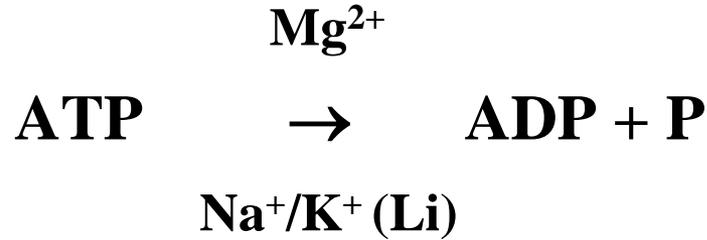
تقوم بالمحافظة على مدرج gradinet مرتفع للصوديوم خارج الخلية

ومرتفع للبوتاسيوم داخل الخلية

- هناك آلية تستخدم الـ ATP للحفاظ على هذا المدرج بوجود إنزيم Na^+/K^+ ATPase (Transport ATPase).

- يتفعل إنزيم Na^+/K^+ ATPase بشوارد المغنيزيوم Mg^{2+} ،
- يتثبط إنزيم Na^+/K^+ ATPase بالغلوكوزيدات القلبية (وابائين Ouabain).

- من التفاعلات الاستقلابية

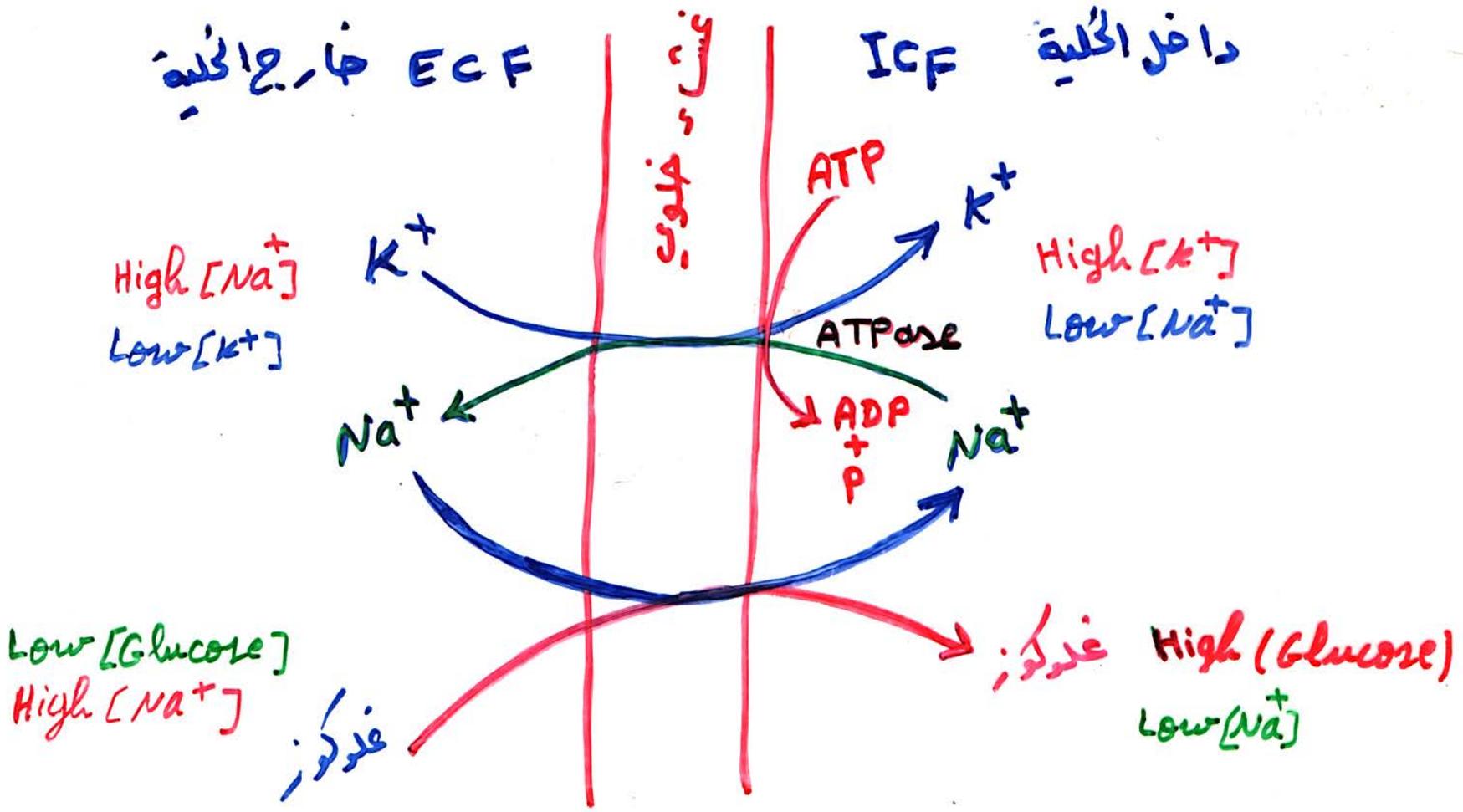


Na^+ / K^+ Pump □

- في الكرية الحمراء مثلاً: ضخ ٣ شوارد Na^+ إلى خارج الخلية
دخول شاردتي K^+ إلى داخل الخلية
- ربط امتصاص الغلوكوز في الأمعاء بوجود شوارد Na^+ .

Action of Sodium Pump

عمل مضخة الصوديوم



٣ - الكالسيوم Ca^{2+}

يُمتص من الأمعاء الدقيقة (العفج)، ويتحرض الامتصاص بوجود فيتامين D3، والمغنزيوم. ويتشبط الامتصاص بالفسفات والأكزالات (لأنها تشكل مع الكالسيوم مركبات غير منحلة)، وبالدهون غير المهضومة (لأنها تشكل مع الكالسيوم صوابين كلسية غير منحلة).

يتعلق الامتصاص بحاجة الجسم إلى الكالسيوم، وهو يرتبط بالفيتامين D وهرمون الدريقات Parathormone (PTH) والكالسيتونين calcitonin (هرمون يُفرز من الخلايا C في الغدة الدرقية ويعاكس هرمون الدريقات).

□ الوظيفة

- يدخل في تركيب العظام؛
- له دور في آلية النقل العصبي العضلي؛
- يتدخل في تنبيه الإفرازات الغدية (الغدد داخلية الإفراز وخارجية)؛
- ينشط عدداً من التفاعلات الإنزيمية (بارتباطه إلى مستقبل خلوي نوعي)؛
- ينشط عدداً من الإنزيمات مثل الفسفاتاز القلوية؛

- له دور مهم في آلية تخثر الدم (ضروري لالتصاق الصفائح وتحوصبها).

□ التوزع في الجسم

- ٩٩% من كالسيوم الجسم غير ذواب (عظام وأسنان)،
- البلورات السطحية على العظام قابلة للتبادل مع كالسيوم السائل خارج الخلوي ECF (يدخل ويغادر العظام يومياً ٧٠٠ مغ).
- في البلازما: ٤٠% من الكالسيوم مرتبط مع الألبومين، والباقي متشرد، وتوجد كمية قليلة بشكل معقد مع السترات.
- التركيز السوي للكالسيوم في البلازما: ٩ - ١١ مغ/دل. ولمعايرة الكالسيوم يُفضل عدم وضع ضاغطة.
- في حالة الحمل والإرضاع: يزداد تناول الكالسيوم، وي طرح الكالسيوم عن طريق البول والتعرق والبراز والعصارات الهاضمة.
- يؤدي نقص الكالسيوم إلى تركز titany واضطرابات عضلة وعصبية (نقص vit D، نقص هرمون الدريقات). وهو يسبب الرخد Ricket في الأطفال، وتلين العظام Osteomlacia في البالغين.

٤ - الفسفور P

- يُمتص من العفج، وبشكل ضئيل من المعدة، ويرتبط امتصاص الفسفات بامتصاص الصوديوم (جزئي ٤ إلى جزئي ٤).
- يجري الامتصاص بشكل كبير في pH منخفضة.
- يتسرع الامتصاص بوجود vit D وهرمون الدريقات، وتُقدر فسفات الجسم بـ ٦٠٠ غ، يترافق ٨٠% منها مع كالسيوم العظام والأسنان.
- يُقدر فسفور البلازما بحوالي ٦.٢ مغ/دل.
- يؤدي القصور الكلوي إلى نقص إطرار الفسفات، وارتفاع تركيزها في الدم، ويتسبب هذا في الحماض acidosis وانخفاض تركيز كالسيوم البلازما.
- وبارتفاع تركيز الفسفات في الدم تتشكل فسفات ثلاثية الكالسيوم غير الذوابة، توجد داخل الخلايا في المتقدرات وعضيات الخلية.

٥ - المغنزيوم Mg^{2+}

- يُمتص من الأمعاء الدقيقة، ويتسرع الامتصاص بوجد البروتين؛
- يوجد المغنزيوم في كل الخلايا، ويدخل في بنية العظام؛
- للمغنزيوم دور في تنظيم نفوذية الخلايا للشوارد؛
- للمغنزيوم دور في التقلص العضلي والنقل العصبي؛
- يعمل المغنزيوم على تنشيط بعض الإنزيمات، مثل Na^+/K^+ ATPase، غلوكوكيناز؛
- للمغنزيوم دور في وظيفة الـ DNA واصطناع البروتينات.
- يُطرح المغنزيوم عن طريق الكليتين، وفي حالات القصور الكلوي يرتفع تركيز المغنزيوم في البلازما، ويتسبب ذلك في تشييط الجملة العصبية. كما تتأثر عملية الإطراح بهرمون الدريقات (الباراتهرمون parathormone) وعمل Mg^{2+} يعاكس Ca^{2+} ؛ وجزء قليل من المغنزيوم يُطرح عن طريق الأمعاء.
- تركيز المغنزيوم في البلازما هو ٠.٧٥ - ١ ملمول/ل. ويكون ٢٠-٣٠% من المغنزيوم مرتبط بالبروتينات.

٦ - الكلور Cl^-

- للكلور دور في تنظيم وثبات الضغط الأسمولي؛
- للكلور دور في التوازن الحمضي القلوي؛
- له دور في تشكيل HCl المعدي.
- تترافق شذوذات استقلاب الصوديوم بشذوذ استقلاب الكلور.
- تركيز الكلور في البلازما هو ٩٨ - ١٠٦ ممول/ل.
- ينجم نقص الكلور عن نقص العصارة المعدية (بسبب الإقياء)، أو انسداد العفج، أو الإسهالات.

٧ - الكبريت S

- للكبريت دور في إزالة الانسمام، فهو يشكل استرات كبريتية (مع الفينولات)، ومعقدات مع السيستئين (نفتالين، وبروم البنزن).
- يوجد الكبريت في كل خلايا الجسم، حيث يوجد في البروتينات (السيستئين cysteine والمثيونين).

العناصر الزهيدة Trace elements

□ شروط المعدن العنصر الزهيد

- ١- ضروري للحياة، لا تتم الحياة بدونه (Fe, I)؛
- ٢- لا يمكن استبداله بعنصر آخر (لا يمكن استبدال البروم باليود)؛
- ٣- أن يكون موجوداً في الجسم بمقادير > ٥٠ مغ/ كغ وزن.

١- النحاس Cu

- تُقدر الحاجة اليومية من النحاس بـ ٢ - ٤ مغ؛
- يوجد ١٠٠ مغ من النحاس في جسم الإنسان (في الدماغ، الكبد، الكلية، القلب)؛

- امتصاص النحاس

- شوارد النحاس غير ذوابة، وامتصاص النحاس يتطلب آلية خاصة.

- إن ارتباط شوارد النحاس بالـ metallothionine (وهو بروتين رابط للمعادن صغير الوزن الجزيئي، يوجد في اللعاب والعصارة المعدية) يؤدي إلى انحلال النحاس في pH الأمعاء.

- في البلازما: يرتبط النحاس مع الأحماض الأمينية (الهستيدين)، ومع الألبومين، ثم يُزال من الدوران في الكبد، حيث يرتبط النحاس (٦-٨ ذرات Cu^{++} ، Cu^{+}) مع السيرولوبلازمين cerulplasmin (بروتين سكري غيرناقل للنحاس)، والنحاس المرتبط مع السيرولوبلازمين غير قابل للتبادل مع شوارد النحاس الحرة (أو المرتبطة بجزيئات أخرى).

- عوز النحاس: يؤدي عوز النحاس إلى فقر دم وتبدلات عظمية.

- ويتظاهر الانسمام بالنحاس بإسهال أخضر مزرق، وانحلال دم حاد، واضطراب وظائف الكلية.

- داء ويلسون Wilson's disease

هو خلل وراثي ينجم عن خلل إدخال النحاس في السيرولوبلازمين، فيتراكم النحاس في الجسم (لعدم طرحه في الصفراء)، ويُطرح في البول من أجل خفض تركيزه في المصل.

٢ - الزنك Zn

- الزنك عنصر زهيد وذو أهمية خاصة، ووجوده أساسي من أجل نشط العديد من الإنزيمات (ALP - اليوريكاز)، والإنزيمات التي تتدخل في اصطناع الأحماض النووية والبروتينات (RNA بوليميراز، وDNA بوليميراز).

- يوجد الزنك في الخصية والبروستات والنطاف بتركيز عالية، لذلك يمكن ربط انخفاض تركيزه في النطاف.

- ينجم نقص الزنك عن أمراض وراثية تتسبب في الاعتلال المعوي، مما يؤدي إلى عدم قدرة الأمعاء على امتصاص الزنك، كما يؤدي نقص الزنك إلى ظهور أعراض التهاب جلد الأصابع.

٣ - السيلينيوم

- السيلينيوم عنصر هام لأنه يعمل كزمرة تيمية لإنزيم غلوتاتيون بيروكسيداز، ويشكل التوكوفيرول (Vit E) مع السيلينيوم جزءاً من النظام المضاد للأكسدة الذي يحمي الأغشية والبنى الأخرى الحساسة من الهجوم التأكسدي بواسطة الجذور الحرة.

- العرض السريري الأكثر وضوحاً لعوز السيلينيوم هو الاعتلال العضلي (اعتلال العضلة القلبية بشكل خاص).

- يمكن أن يقاس تركيز السيلينيوم في البلازما، لكن يقدم قياس نشاط غلوتاتيون بيروكسيداز الكرية الحمراء أفضل وسيلة لحالة السيلينيوم في النسيج.

٤ - الكروميوم

- يُطلب الكروميوم بكميات نادرة لاستقلاب الأنسولين والغلوكوز، فهو سهل فعل الأنسولين بإدخال الغلوكوز إلى داخل الخلية.

٥ - الفاناديوم

- له دور في ضبط استجابة مضخة K^+/Na^+ (الموجودة في الغشاء الخلوي) لتراكيز البوتاسيوم المختلفة.

٦ - الكوبالت

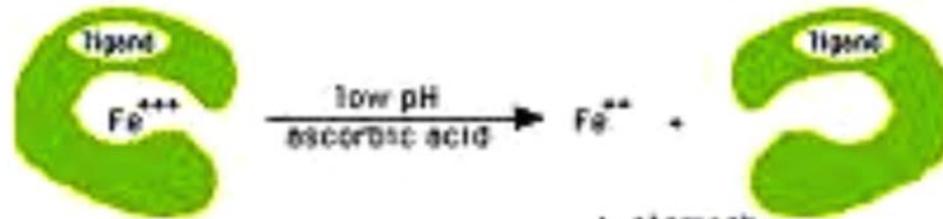
- يدخل في بنية الكوبالامين (فيتامين B12).

٧- الحديد

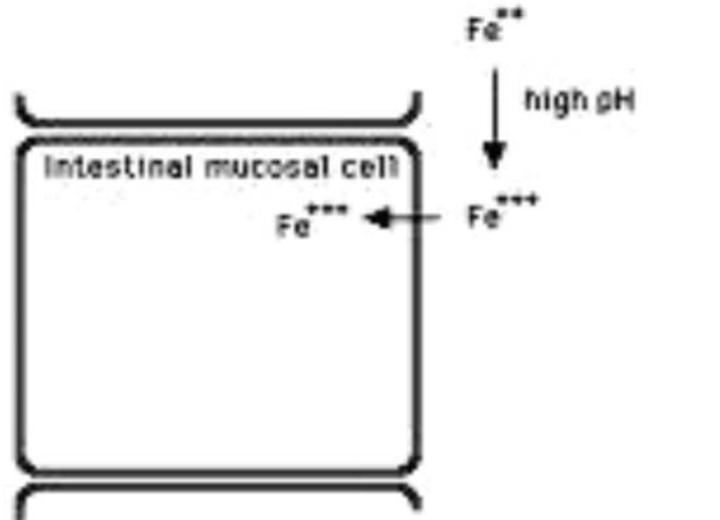
- يوجد في جسم الإنسان ٣ - ٤ غ حديد؛
- يجري تناول ١٠ - ٢٠ مغ حديد يومياً مع الأغذية، يُمتص منها ١٠%؛
- تزداد نسبة امتصاص الحديد لدى الأطفال وفي فترة البلوغ؛
- يُمتص الحديد الناجم عن استقلاب الهيموغلوبين في خلايا مخاطية الأمعاء؛ ويُمتص حديد المصادر الأخرى بشكل Fe^{2+} في مخاطية العفج، بعد أكسدته إلى Fe^{3+} يرتبط إلى عوامل داخل خلوية تنقله إلى المتقدرات.
- Fe^{2+} و Fe^{3+} غير منحلين في pH المعدية، لذلك فإن الحديد المرتبط بجزيئات عضوية يتفاعل في المعدة (pH > ٤) مع مركبات مثل الفركتوز - Vit C - حمض الليمون تحول Fe^{3+} إلى شكل منحل في pH الأمعاء Fe^{2+} .

Iron Absorption -- Events in Stomach and Duodenum

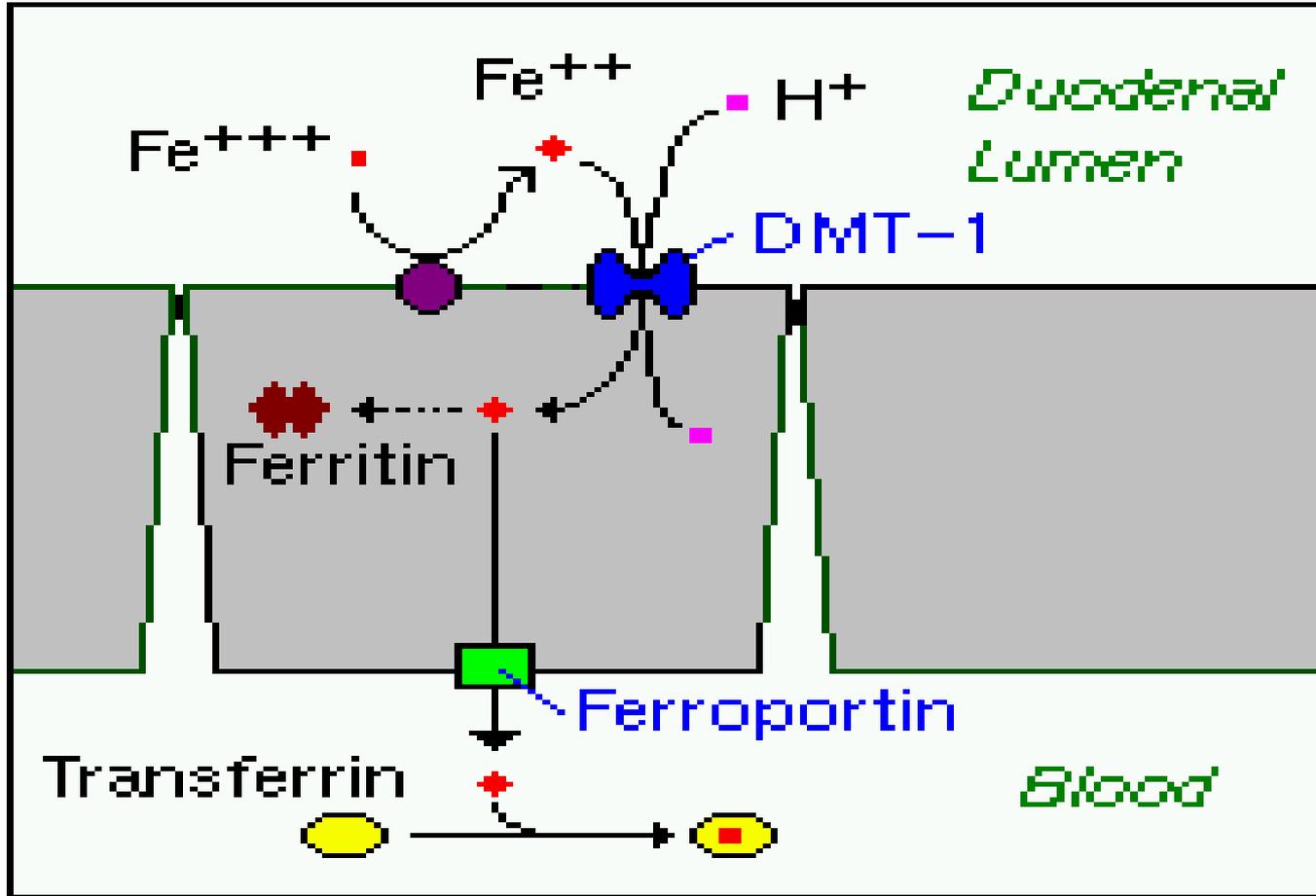
In the stomach:



In the duodenum:



امتصاص الحديد من المعدة والأمعاء.



تُرجع شاردة الحديد Ferric iron (Fe^{+++}) في لمعة الأمعاء إلى حديدي ferrous عبر التفاعل ferrereductase الحافة الفرغونية brush border. وينقل الحديد مع شاردة الهيدروجين (البروتون) إلى داخل الخلية عن طريق ناقل معدني ثنائي التكافؤ DMT-1. وهذا الناقل غير نوعي للحديد فهو ينقل العديد من الشوارد المعدنية ثنائية التكافؤ.

□ مصادر الحديد

- ١ - استقلاب الهيم Heme ← حديد يُمتص من خلايا مخاطية الأمعاء؛
- ٢ - الأغذية: يُمتص الحديد Fe^{2+} في مخاطية العفج ← يُؤكسد إلى Fe^{3+} يرتبط Fe^{3+} إلى حوامل داخل خلوية تنقله إلى المتقدرات؛



(المخزن البروتيني للحديد) Ferritine → Apoferritine (أبوفريتين)



(الناقل الحقيقي للحديد) Transferrine → Apotransferrine
(أبوترانسفيرين)

- يفقد الإنسان ١ مغ حديد يومياً، ويزداد هذا النقص لدى المرأة أثناء الطمث.

٨- الموليبدينيوم

- له دور في عمل بعض الإنزيمات (الكزانيتين أكسيداز، الألدهيد أكسيداز، السلفيت أكسيداز).

٩- المنغنيز Mn

- يوجد في متقدرات الخلية؛

- له دور في تفعيل الغلوكوزيل ترانسفيراز (إنشاء قليلات السكريد oligosaccharids، والبروتينات السكرية).

- يدخل في بنية عدد من الإنزيمات: هيدرولاز - كيناز - نازعات الكربوكسيل decarboxylase.

- يُمتص من الأمعاء الدقيقة، ويزداد امتصاصه في حال عوز الحديد، ويتثبط بزيادة الحديد.

- يزيد الكحول من امتصاص المنغنيز.

١٠ - اليود I

- يوجد في القوت والماء بشكل I⁻؛
- يُمتص في الأمعاء الدقيقة، وتقدر الحاجة اليومية بـ ٤٠٠ مكغ يوديد (عن طريق الغذاء)؛
- يدخل في بنية الهرمونات الدرقية، تيروكسين T4 وثلاثي يودوتيرونين T3؛
- يدخل الغدة الدرقية ٧٠ - ٨٠ مكغ يوديد يومياً؛
- اليود الكلي في الغدة يُقدر بـ ٧٥٠٠ مكغ (٧٥% منه هرموني)؛
- يتحرر من الغدة ٧٠ - ٨٠ مكغ يوديد يومياً.

١١ - الليتيوم

- يوجد في كل أنسجة وسوائل الجسم، وتستخدم كربونات الليتيوم لمعالجة الأمراض النفسية، وللوقاية من أمراض القلب الناجمة عن التصلب العصيدي atherosclerosis.

١٢ - النيكل

- ينشط بعض الإنزيمات (الببتيداز، الأورياز)، وهو يوجد في البترول (دليل أهميته في النباتات ووحيدات الخلية).

١٣ - الكادميوم

- ضروري للجسم البشري، ودوره غير معروف.

نقل العناصر الزهيدة في الدم

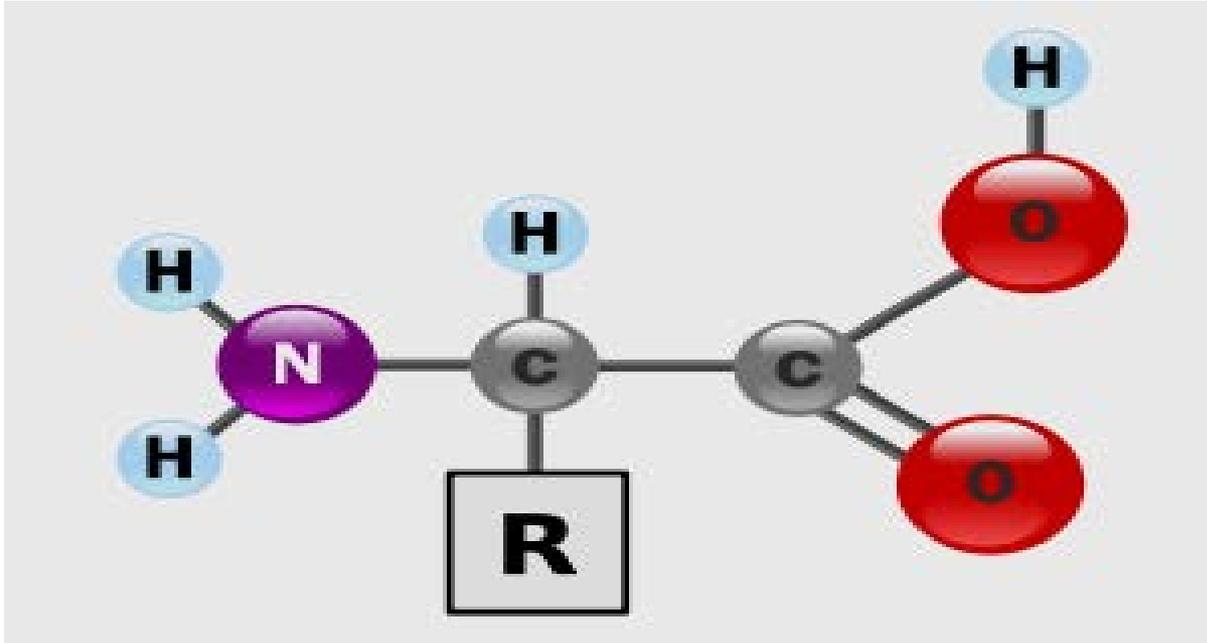
غلوبولينات	أحماض أمينية	ألبومين	ترانسفيرين	
	+	+		نحاس
			++	حديد
++			+	منغنيز
		+	+	زنك

إطراح المعادن

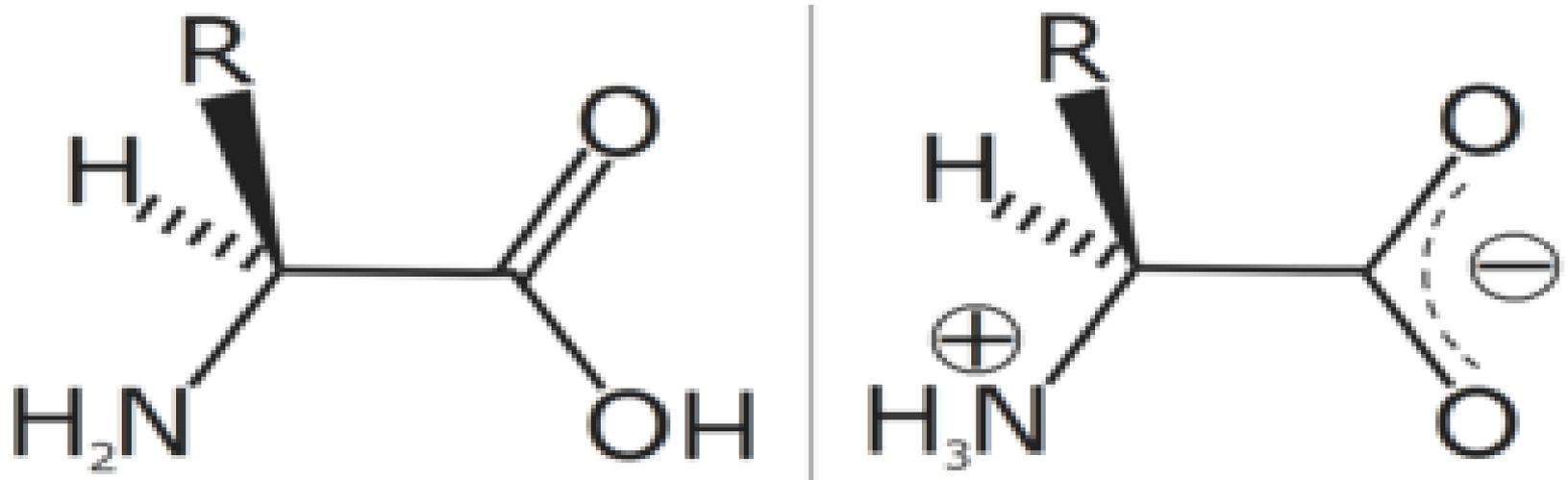
انسلاخ الخلايا المخاطية	تعرق	عصارة بنكرياسية	بول	صفراء	
				++	نحاس
+					حديد
				++	منغنيز
+	++	++	+	+	زنك

الكيمياء الحيوية ١ - المحاضرة الثالثة - د. فايزة القبيلي

الحموض الأمينية



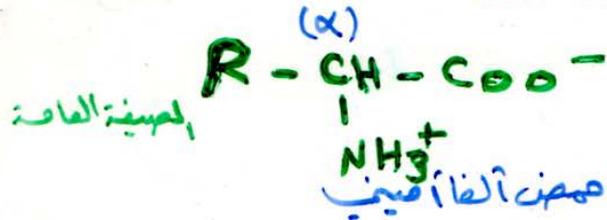
الصيغة العامة للحمض الأميني



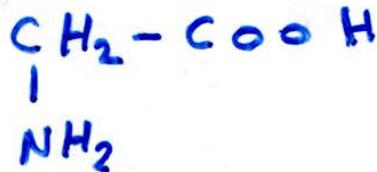
الحمض الأميني بشكليه (١) غير المتشرد unionized
 و (٢) الكهرلي المذبذب form zwitterionic

الحموض الأمينية

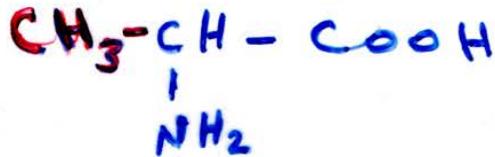
جميع الحموض الأمينية الطبيعية من النوع (+)



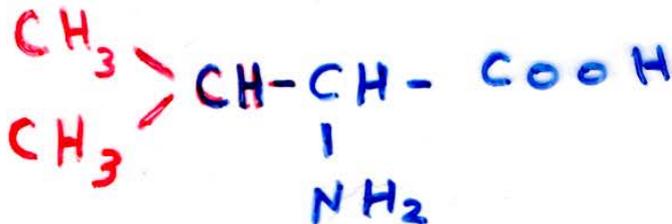
1- الحموض الأمينية الاليفاتية :
Acides Amines Aliphatiques



(G) Gly الجليسين

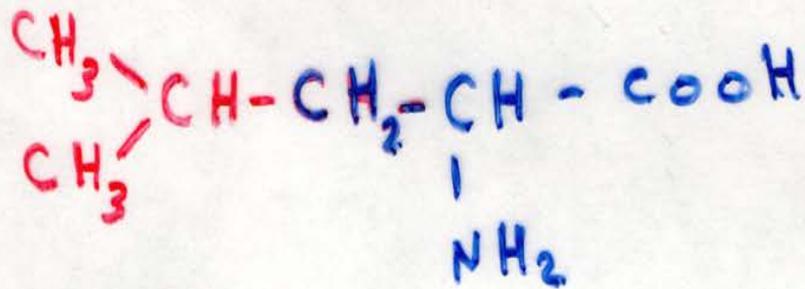


(A) ALA الالانين

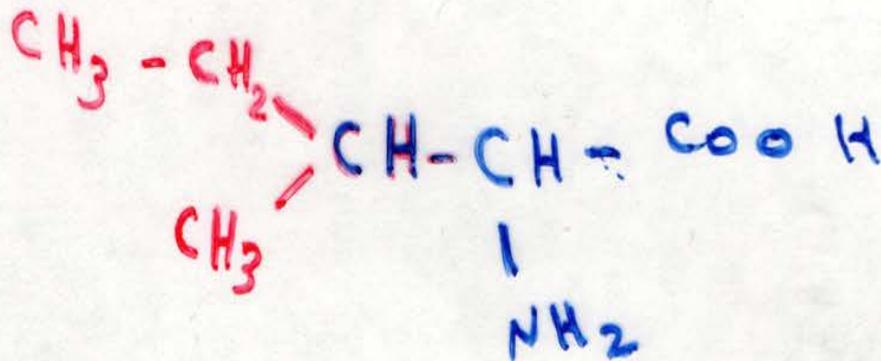


(V) VAL فالين

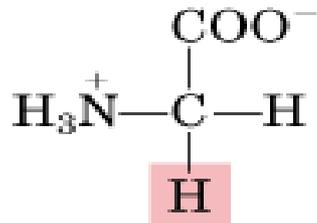
(L) LEU لوسين



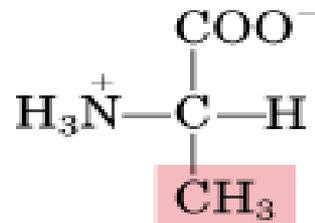
(I) ILE ايزولوسين



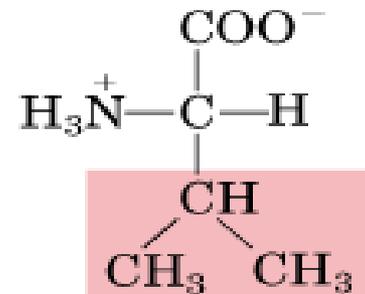
١ - الحموض الأمينية الأليفاتية



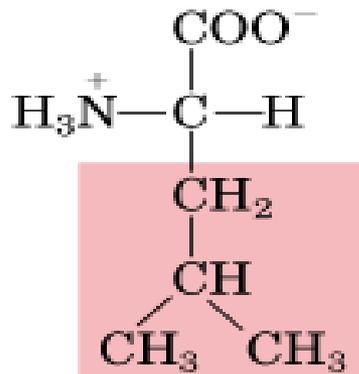
Glycine



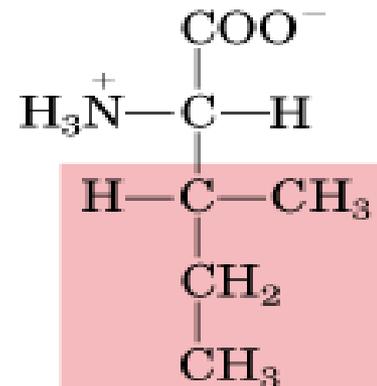
Alanine



Valine



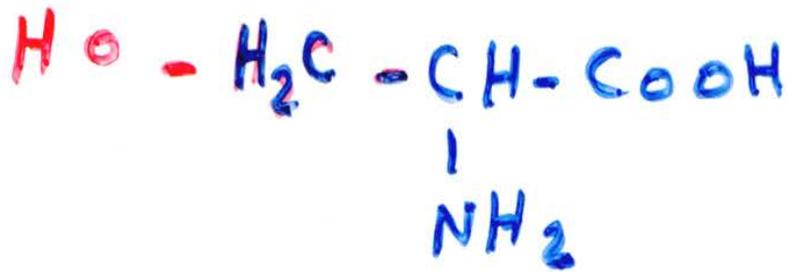
Leucine



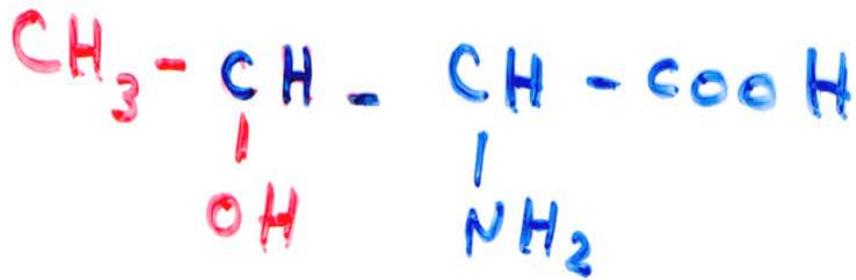
Isoleucine

2- الحموض الأمينية الهيدروكسيلية:

Acides Amines Hydroxyles

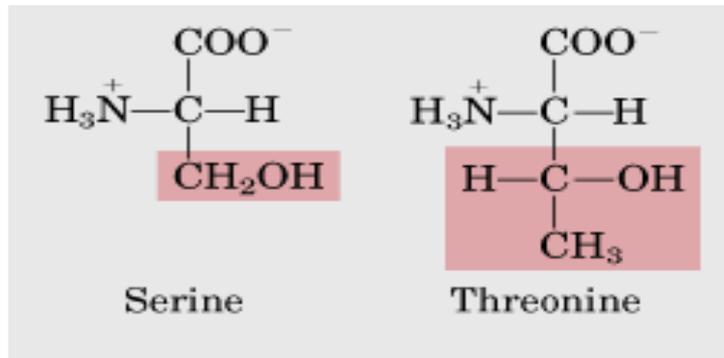


(S) SER سيرين
Serine



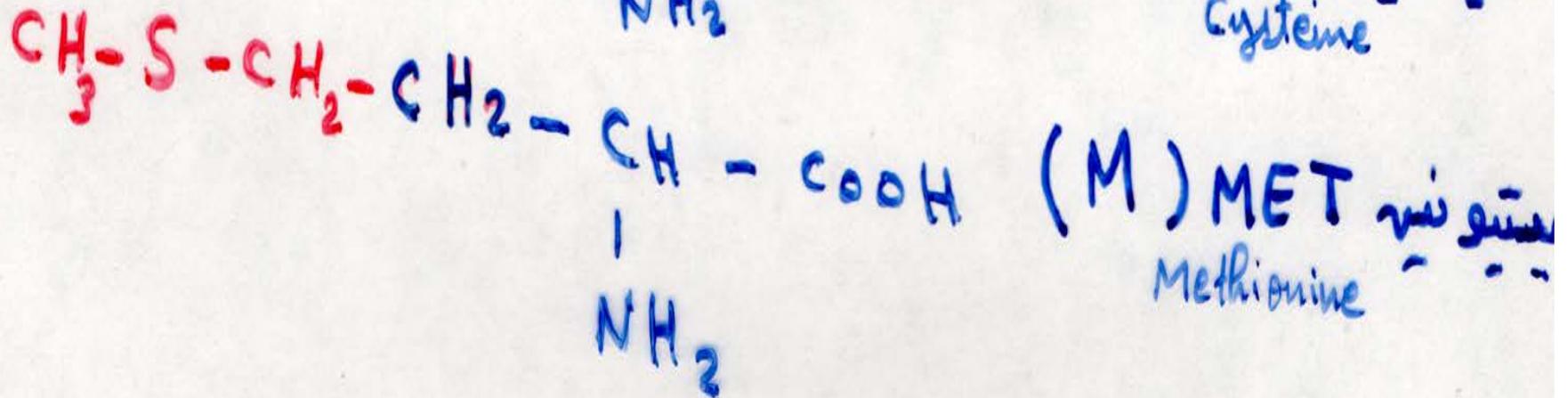
(T) THR تريونين
Threonine

٢ - الحموض الأمينية الهيدروكسيلية

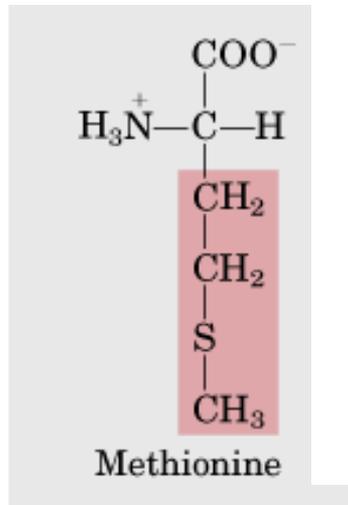
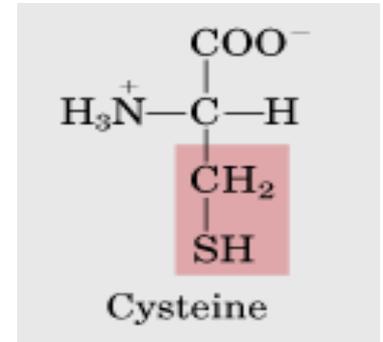


3- الحموض الأمينية الكبريتية:

Acides Amines Soufres

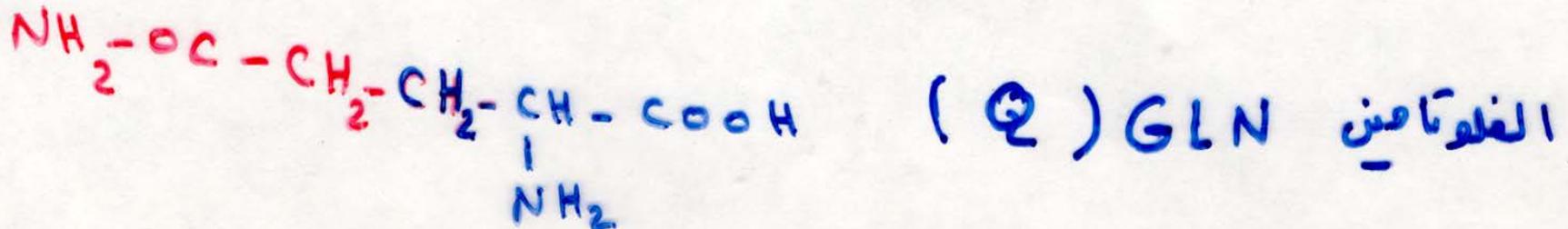
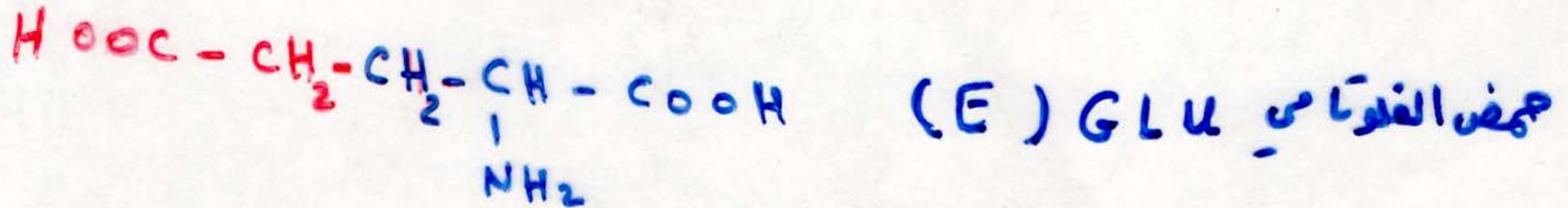
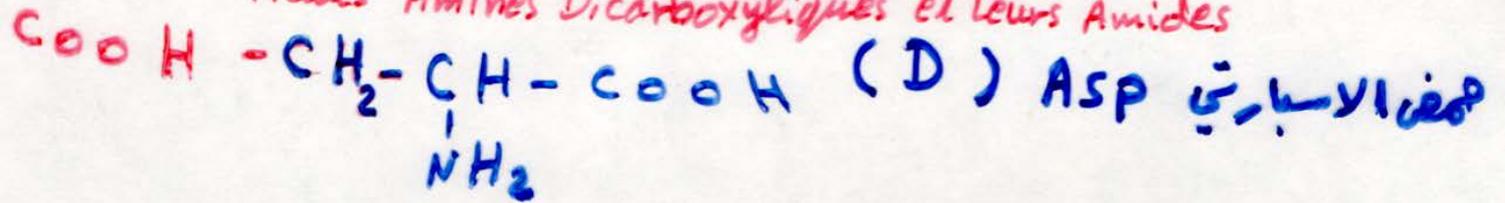


٣- الحموض الأمينية الكبريتية

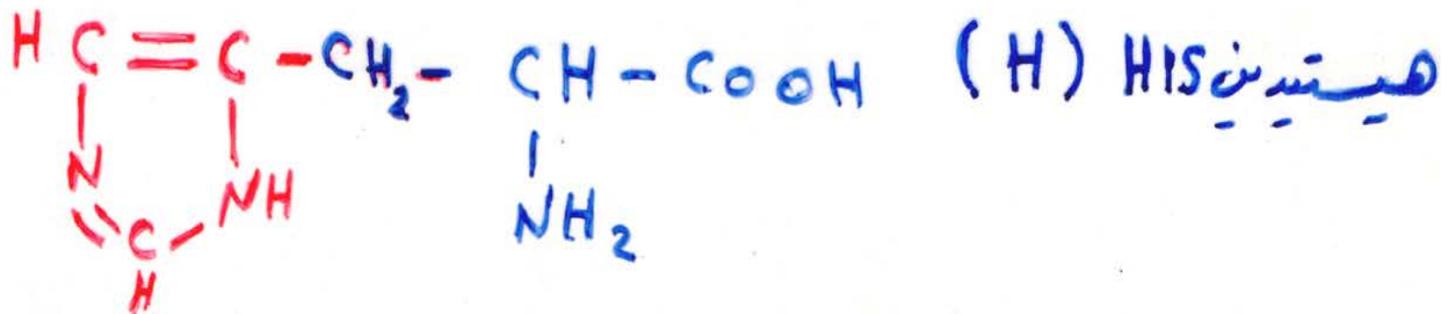
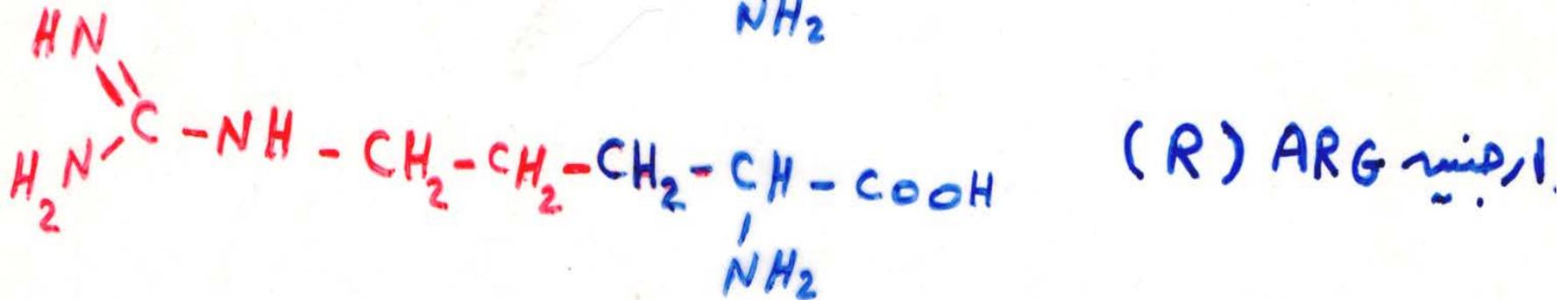
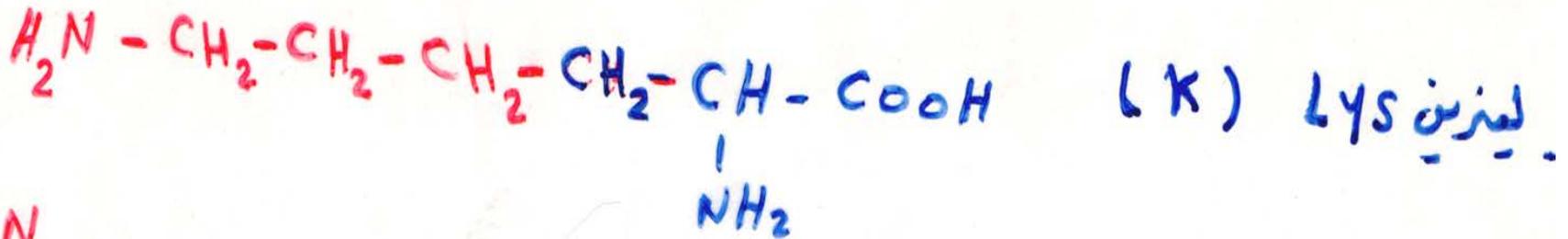


4- المموفن الأصبنة ثنائبة الكربوكبل أهادبة الأقبن:

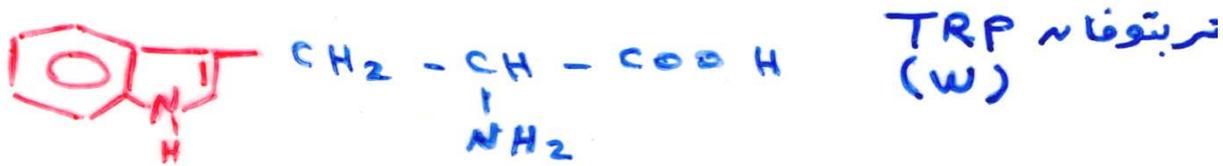
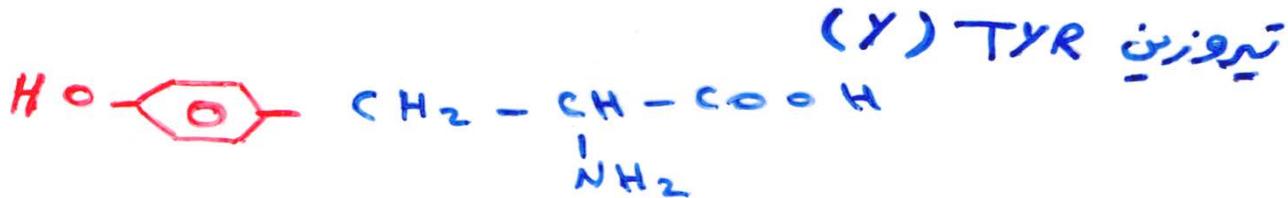
Acides Amines Dicarboxyliques et leurs Amides



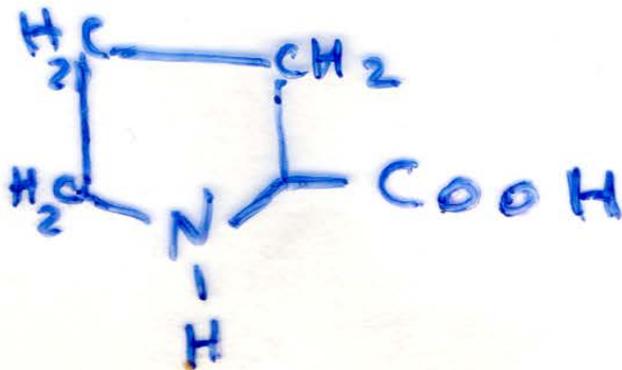
5- الجوفن الأمينية ثنائية الأمين أحادية الكربوكسيل :



6- الحموض الأَمِينِيَّة العَطْرِيَّة

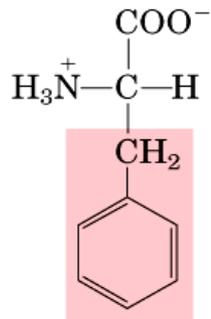


7- الحموض الإِمِينِيَّة الإِمِينِيَّة Imino-acid

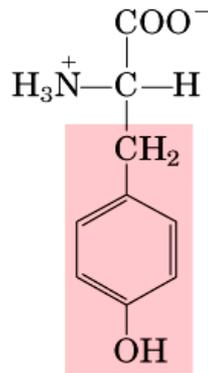


بِرُولِين (P) PRO

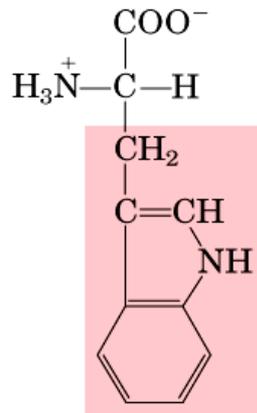
Aromatic R groups



Phenylalanine

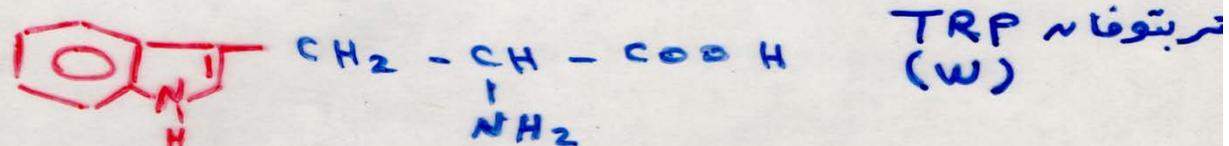
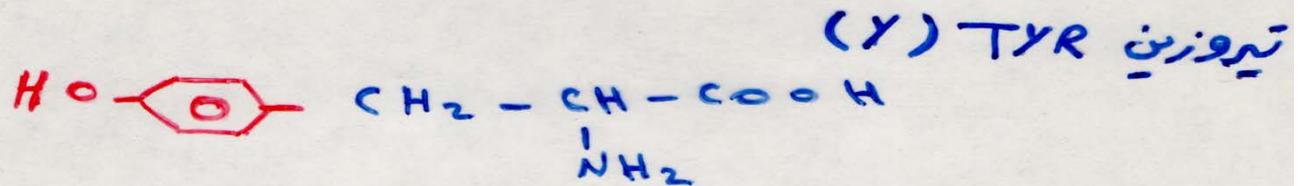
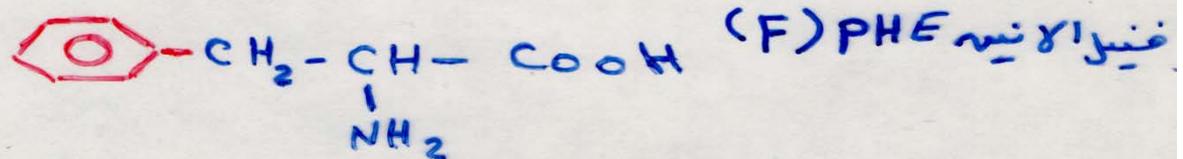


Tyrosine

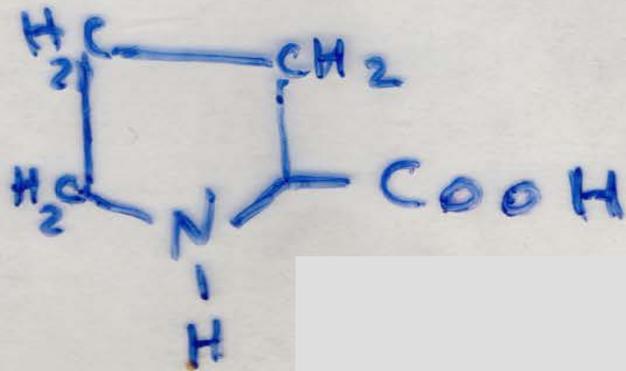


Tryptophan

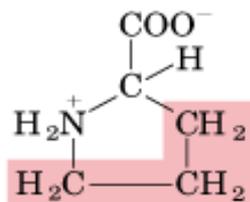
6- المجموعة الأروماتية العطرية



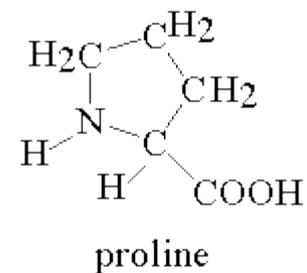
7- الحموض الإيمينية Imino-acid



برولين (P) PRO

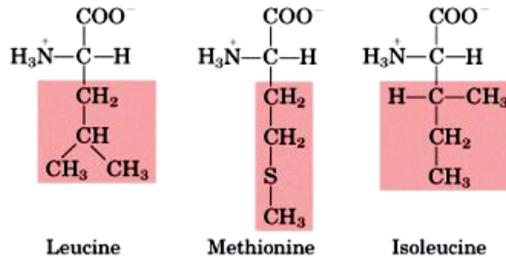
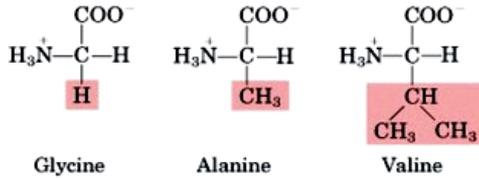


Proline

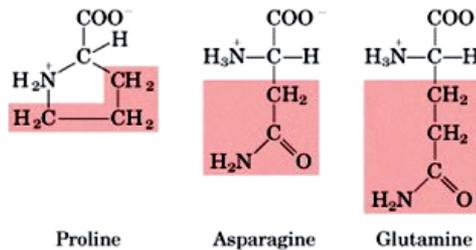
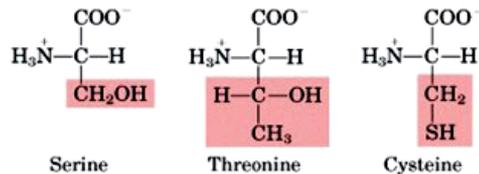


Twenty standard Amino Acids

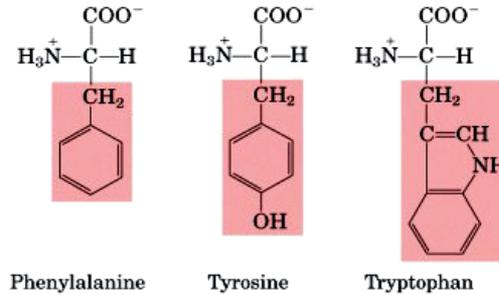
Nonpolar, aliphatic R groups



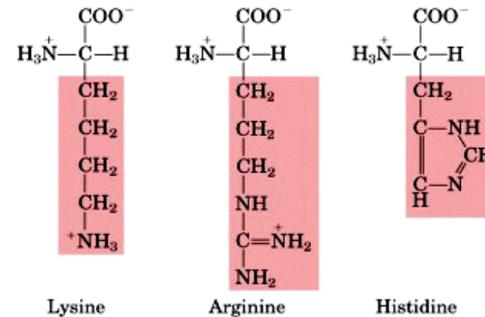
Polar, uncharged R groups



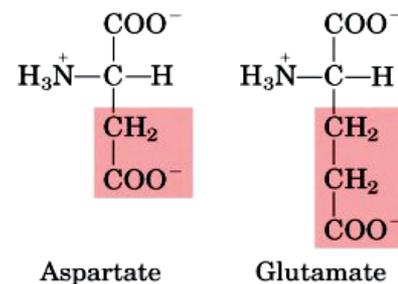
Aromatic R groups



Positively charged R groups



Negatively charged R groups



الدهون الأفيونية الضرورية غذائياً: الفيل الايني - التريونيت - الارصين - اليبستين
 الانزولوسيه - اللوسيه - الفاليت - التريوفان - المتيونيت - الليزين .

الخواص الفيزيائية للدهون الأفيونية :

1. الذوبان: تذوب معظم الدهون الأفيونية في الملائة القطبية ، الماء ، الايثانول .

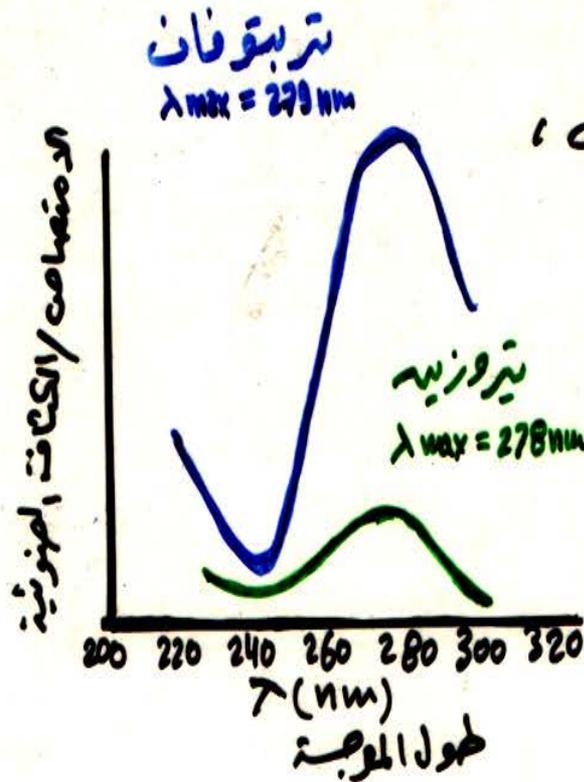
2. امتصاص $\mu. \nu$:

التريوفان ، التيروزين ، اليبستين ،

الفيل الايني تمتص $\mu. \nu$

في بيئته معايرة البروتينات

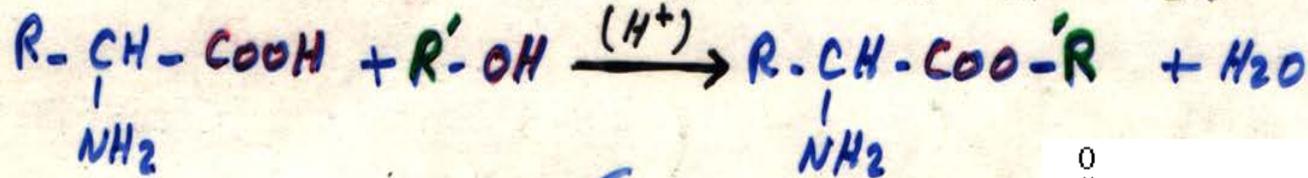
بدرجة طولها 260 - 280 ن.م .



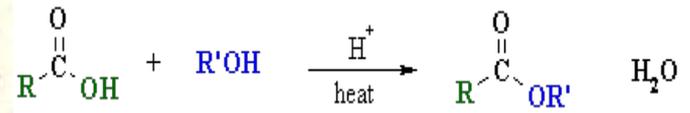
الخواص الكيميائية:

آ- الخواص الناتجة عن وجود الوظيفة الحمضية:

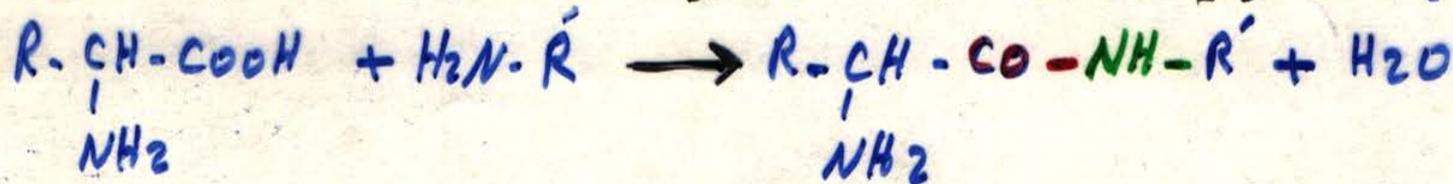
1. تأثير الأغوال: الوظيفة الحمضية في الحمض الأميني + الأغوال، بوجود عنصر قوي، ← استير



عصن أميني كحول، غول استيرات

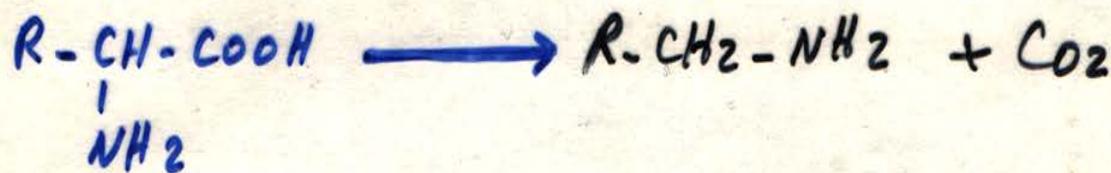


2. تأثير الأمينات: الوظيفة الحمضية في الحمض الأميني + وظيفة أمينية لحمض آخر ← أميدات



عصن أميني أميد أميد

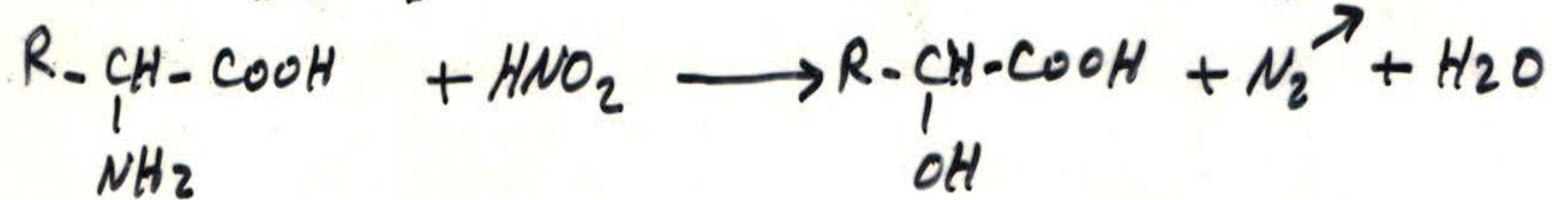
3. نزع الوظيفة الحمضية ← كذب CO_2 + أميني



عصن أميني أميني

ب. الخواص الناتجة عن وجود الوظيفة الأمينية :

1. تأثير حمض الآزوتي : يؤكسد الحموض الأمينية إلى حموض كحولية ، وعولية « + آزوت



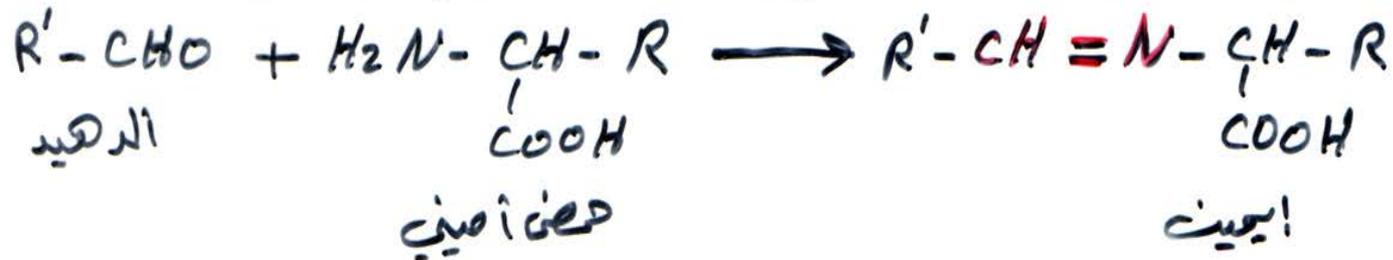
حمض كولي ، وعولي ، حمض الآزوتي حمض أميني

طريقة فان - سلايك لمعايرة الحموض الأمينية تعتمد على قياس مقدار الأزوت

المنطلق من هذا التفاعل .

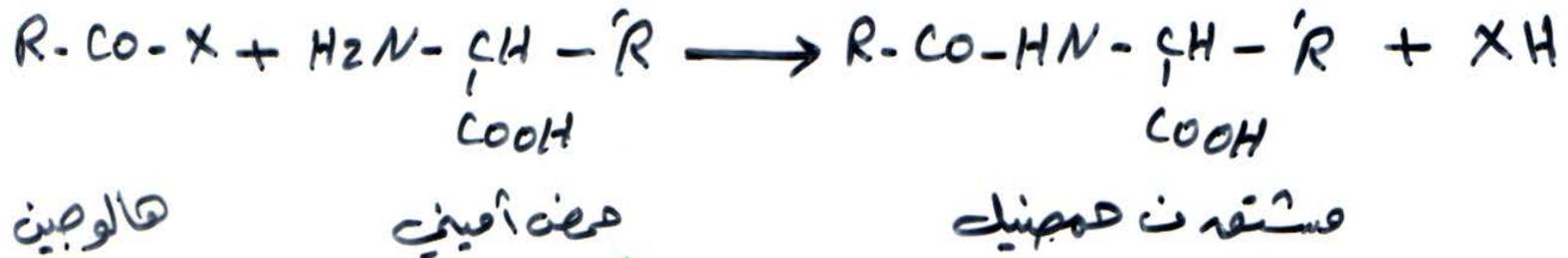
2. تأثير الألد هيدرات :

المحورن الأمينيك + الألد هيدرات ← ايمينات (سابقاً رعية أساسه شيف)



3. تلوين مشتقات (N-حميد) N-Acyle :

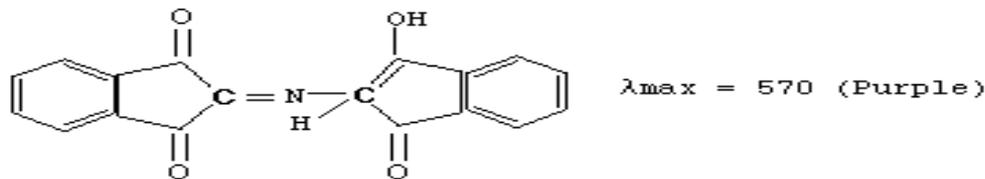
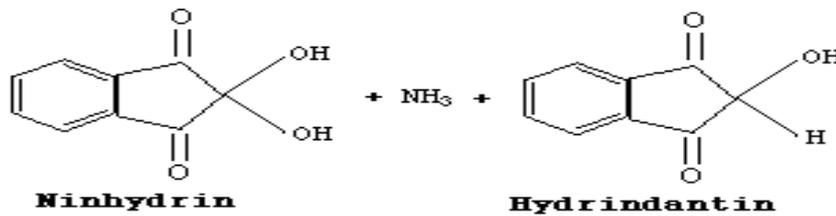
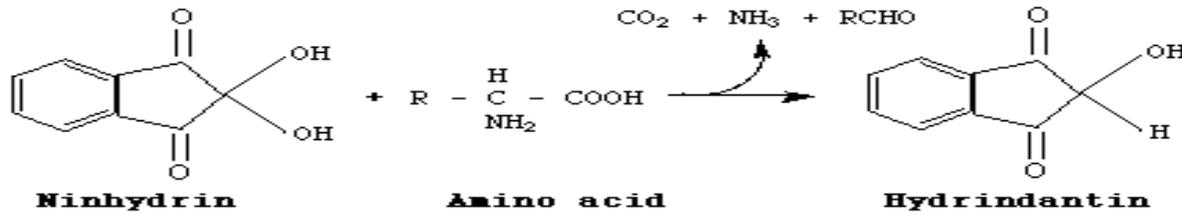
حمورن أمينيك + هالوجينات + بلا ماد حمورن كريبوتسيليك ← مشتقات N حميد



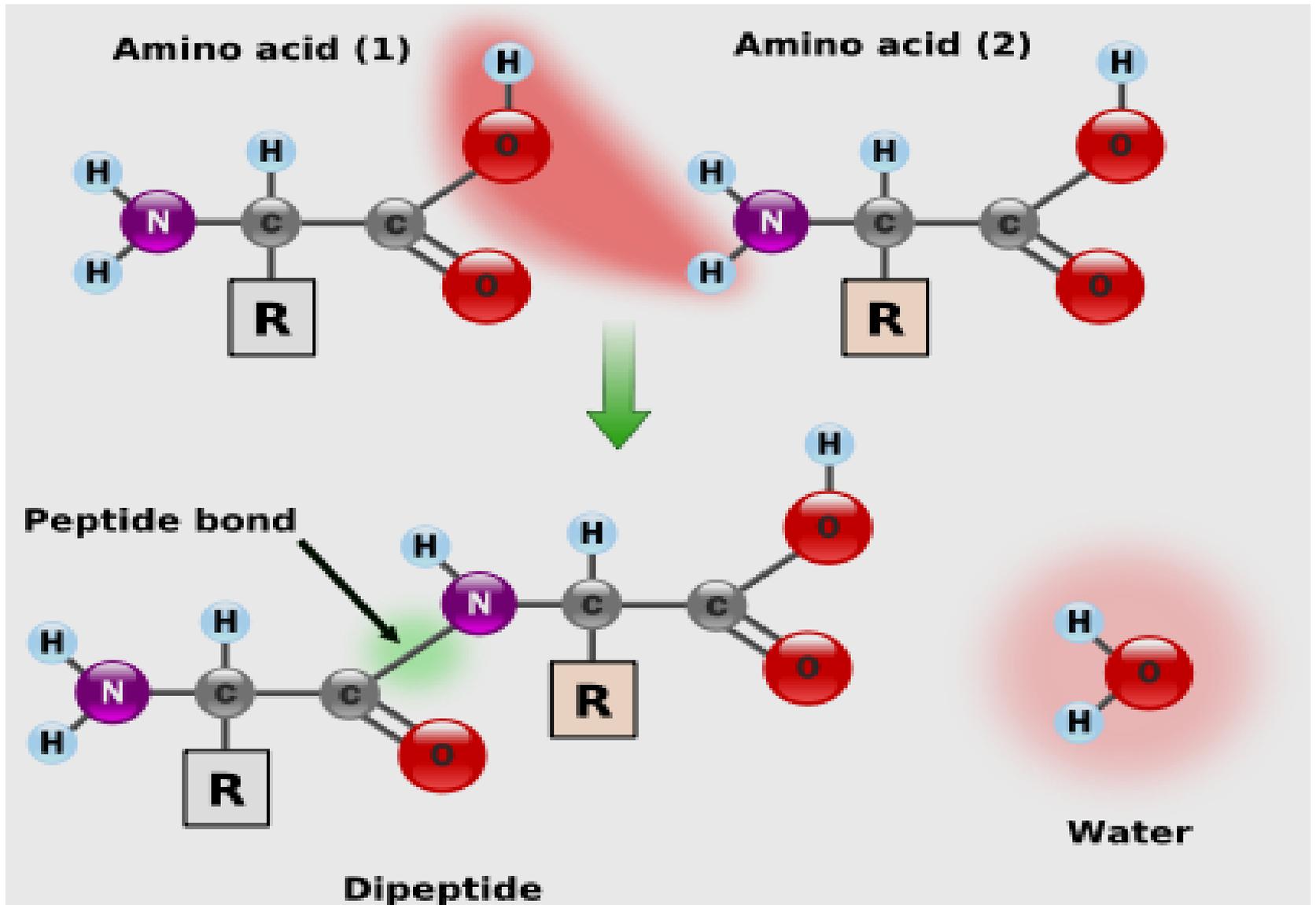
2- الخواص الناتجة عن وجود الوظيفتين معاً:

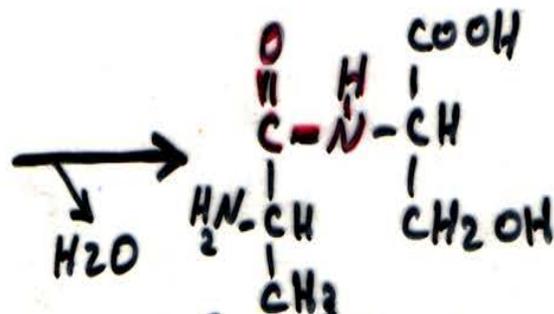
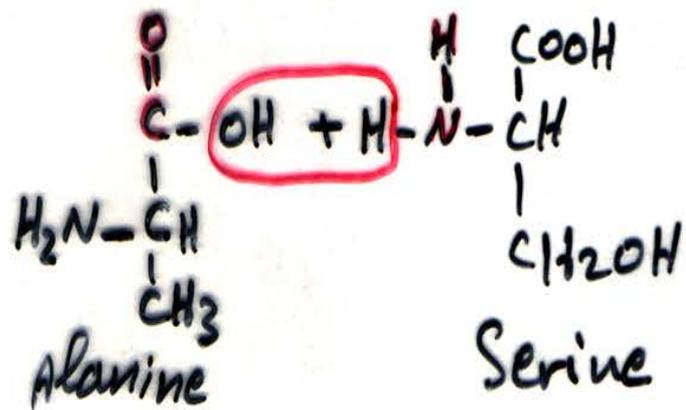
1. تأثير النينهيدرين (Ninhydrine):

هروضه أئينيه + نينهيدرين في تدرج الوظيفة الحمضية والأئينيه في مركب الأدميدي
 مركب الأدميدي + نينهيدرين + NH_3 منه التفاعل الأول - في عقد بلوره بنفسي
 يتص الصبوه بصبه طولها 570 نغ.
 Hydrin-dantine
 Pourpre de Ruhemann

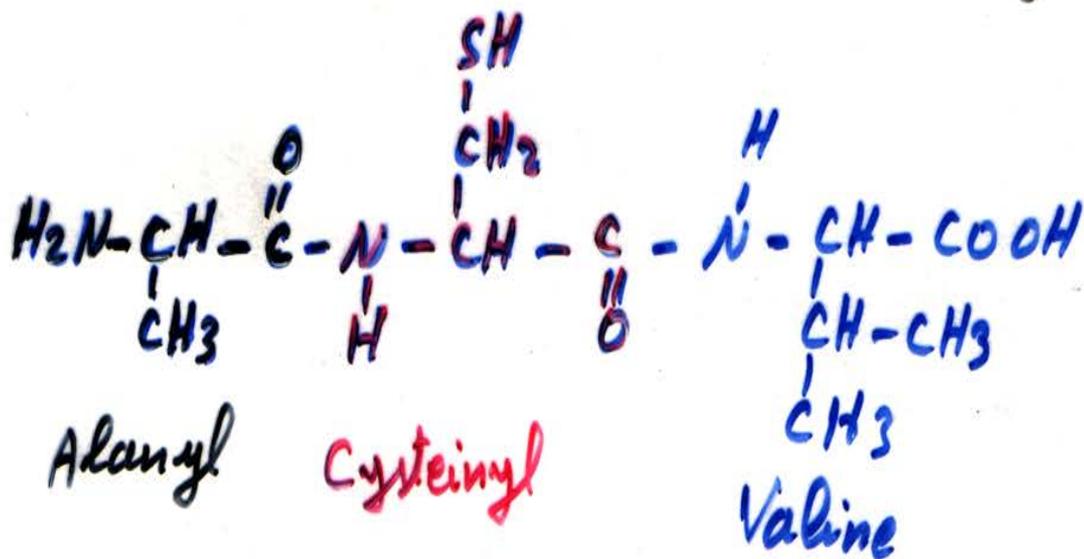


٢ - تشكيل الروابط الببتيدية





Alanyl. Serine (Ala Ser). dipeptide



• تقويض الحموض الأمينية

الحموض الأمينية الزائدة لا تُخزن ولا تُطرح، وإنما تقوض.

- نزع الوظيفة الأمينية (نزع الأمين التأكسدي) ← أمونيا (الكلية)

← يوريا (الكبد)

- الهيكل الكربوني ← Acetyl CoA (حلقة كريبس)

- تشكل معظم الحموض الأمينية ركازات لتفاعلات نقل الأمين (عدا الليزين - التريونين - البرولين).

١- تفاعلات نقل الأمين Transamination

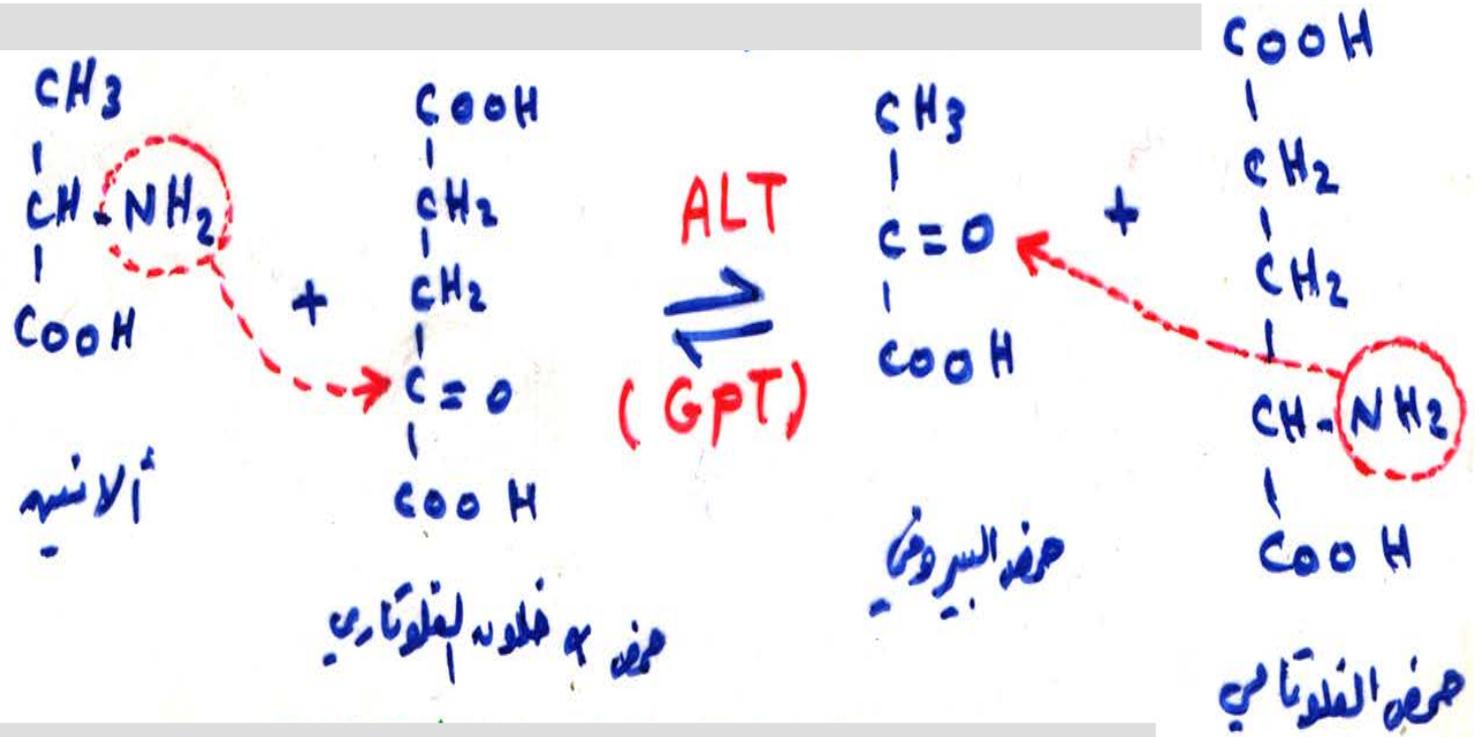
تتوسط هذه التفاعلات إنزيمات ناقلة للأمين Transaminase تتضمن التحول بين حمضين أميين وحمضين خلونيين.

أ- غلوتامات بيروفات ترانسأميناز glutamate pyruvate transaminase

(GPT) (الأنين ترانسفيراز ALT)، يقوم هذا الإنزيم بنقل الأمين

- من حمض الغلوتاميك إلى حمض البيروفيك،

- من الألانين إلى حمض α خلون الغلوتاريك.



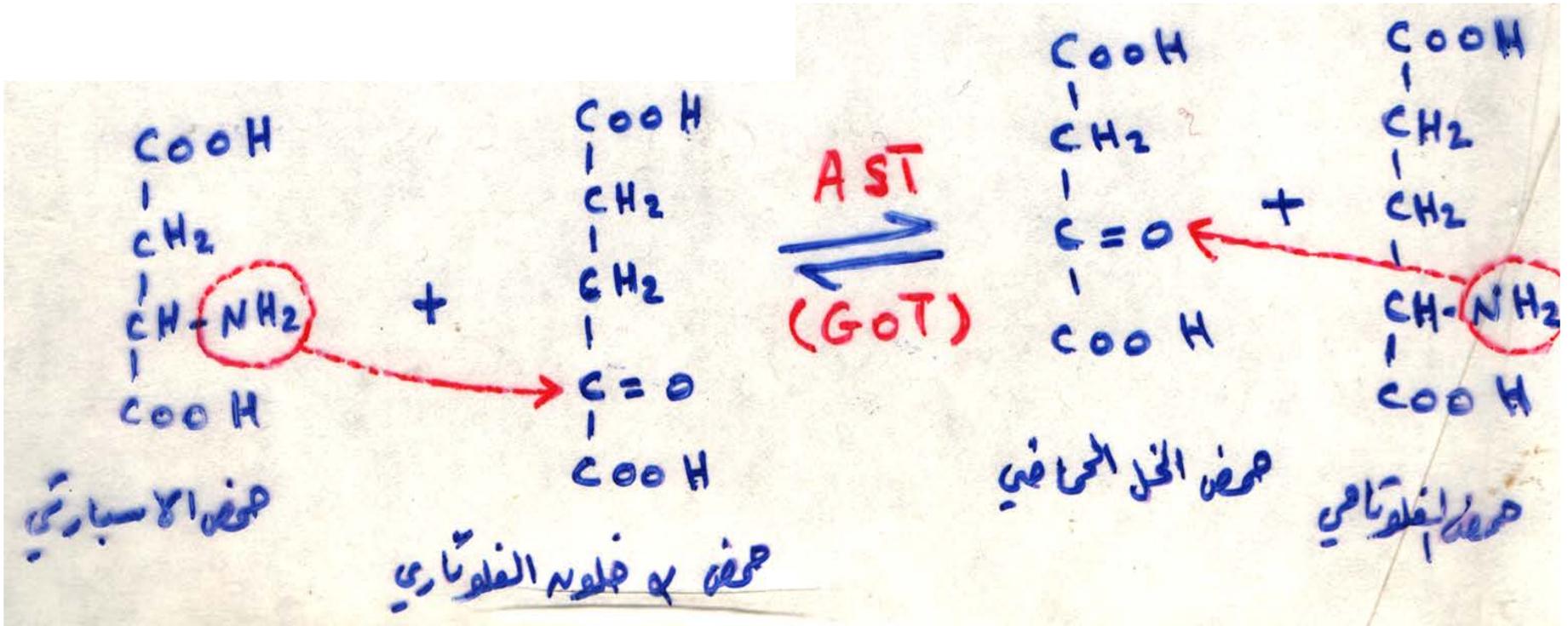
- يوجد إنزيم GPT في الكبد، وفي القلب (بشكل ثانوي)،
- تميم هذه الإنزيم co-enzyme هي فسفات البيريدوكسال (تشتق من البيريدكسين "Vit B6")

ب- غلوتامات أوكسالوأسيتات ترانسأميناز glutamate oxaloacetate
 (GOT) transaminase (أسبارتات أمينو ترانسفيراز AST)، وهي إنزيم
 توجد بشكل رئيسي في عضلة القلب وبشكل ثانوي في الكبد.

تقوم هذه الإنزيم بنقل الأمين

- من حمض الغلوتاميك إلى حمض الخل الحمضي oxalo acetic acid

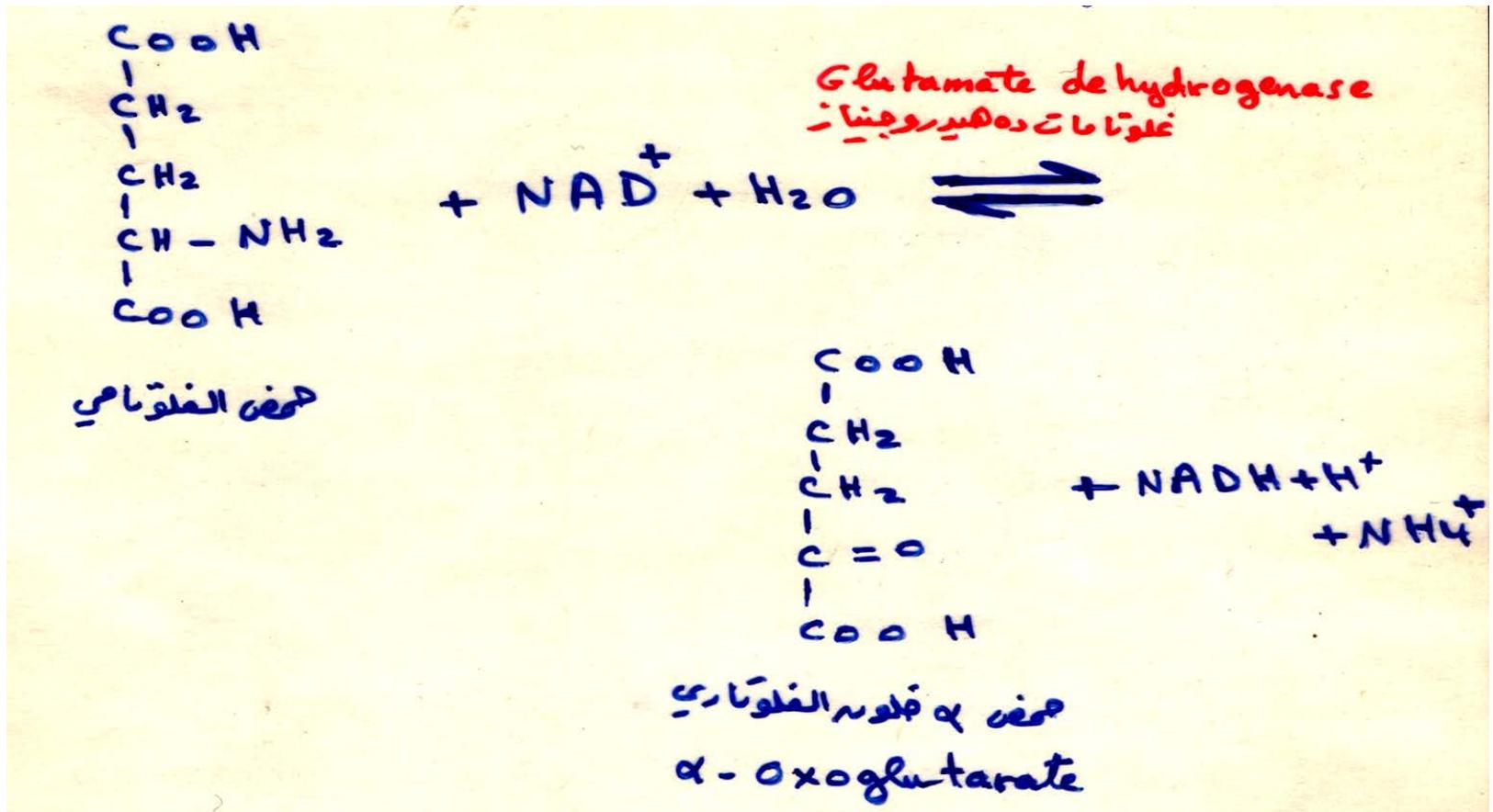
- من حمض الأسبارتيك إلى حمض α خلون الغلوتاريك.

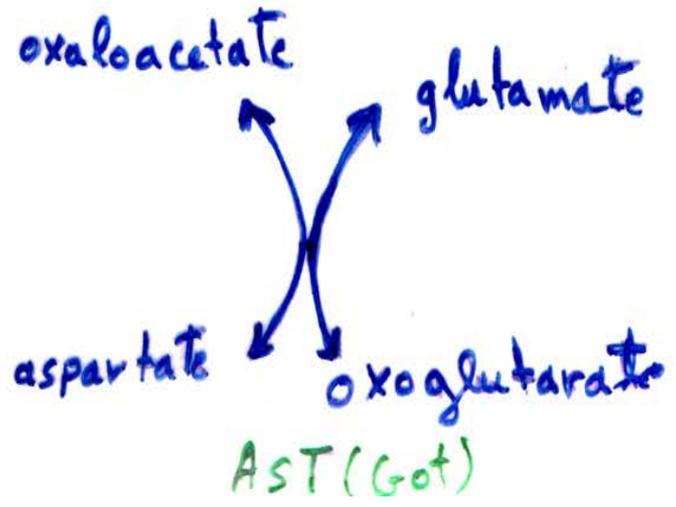
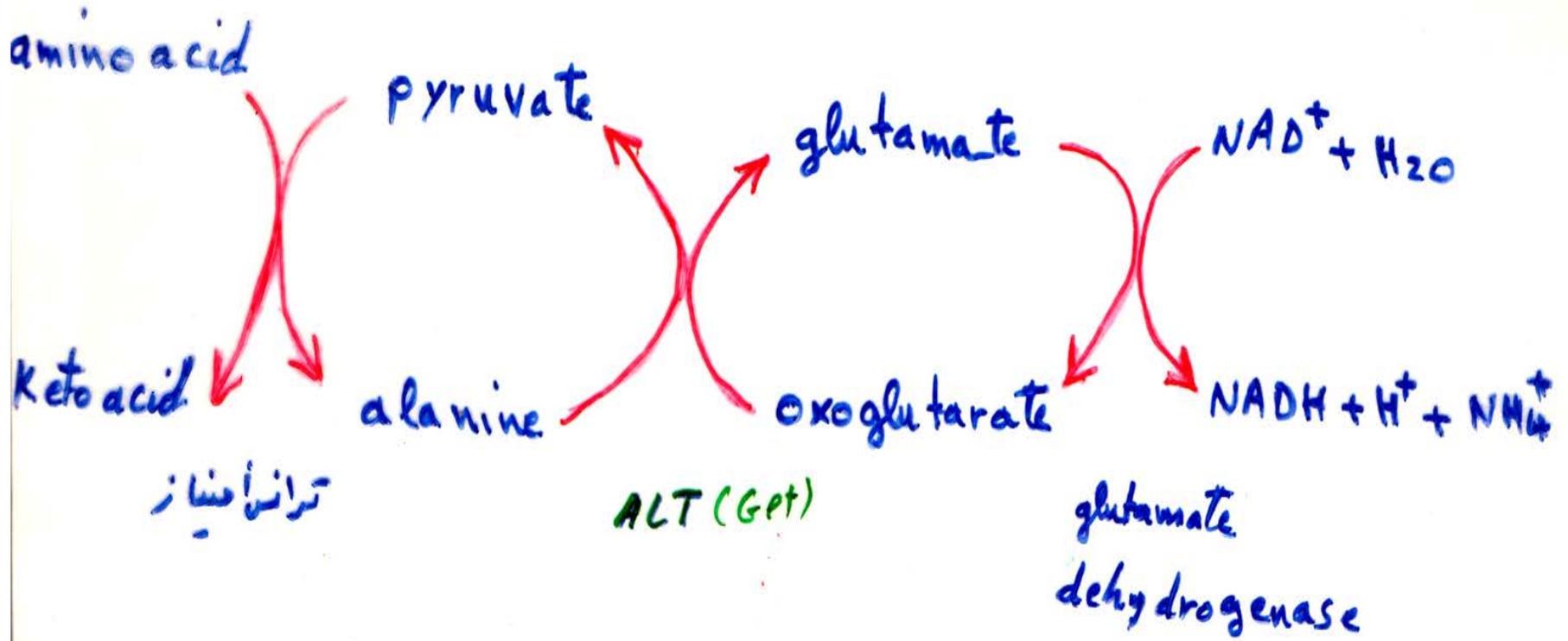


٢ - تفاعلات نزع الأمين التاكسدي: تجري في الكبد والكلية بوجود

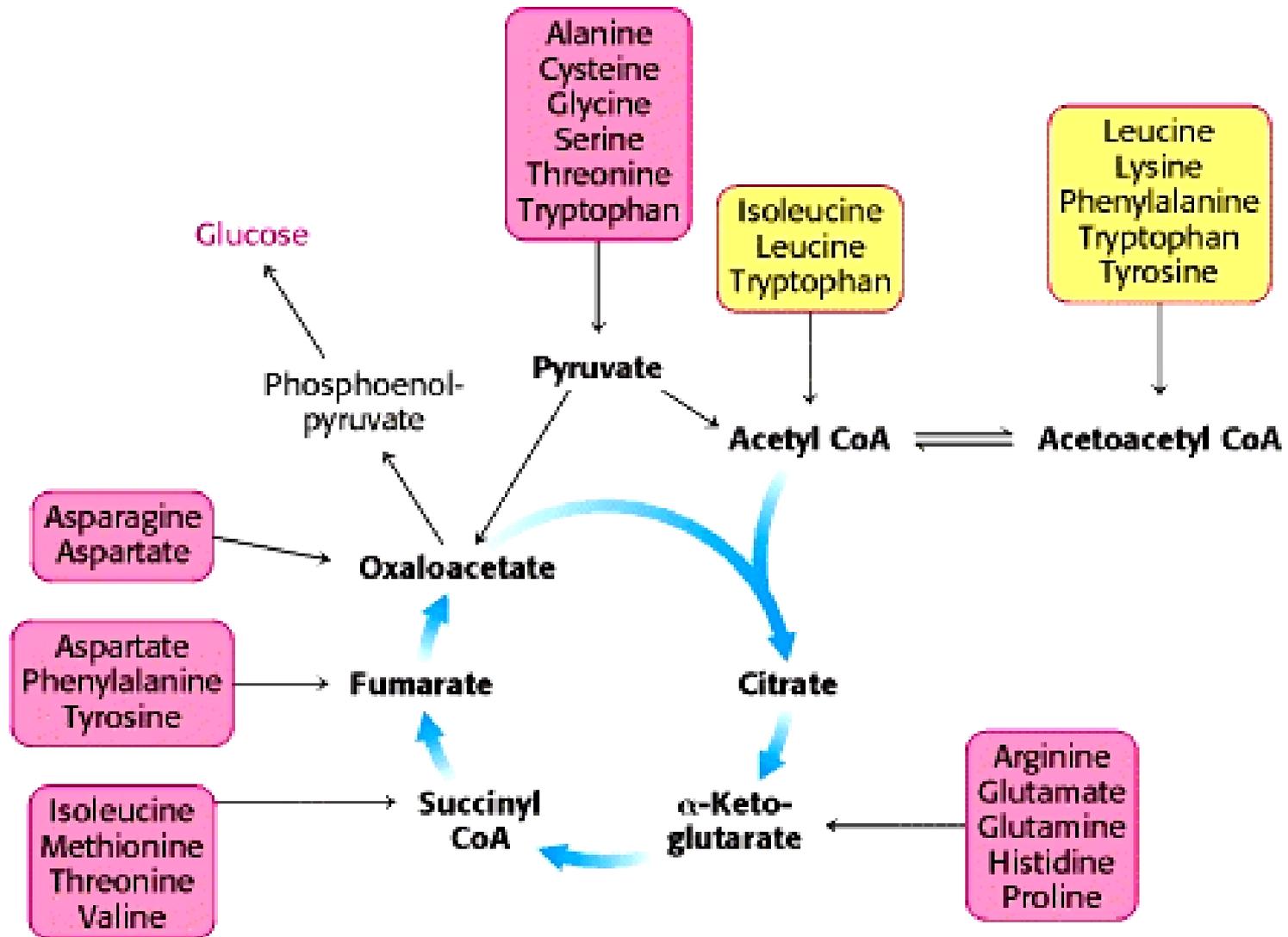
- ناقلات الأمين و - غلوتامات ديهيدروجيناز

- إن مؤكسدات الحموض الأمينية هي من الفلافوبروتين flavin
(FMN) mononucleotide و (FAD) flavin adenine dinucleotide

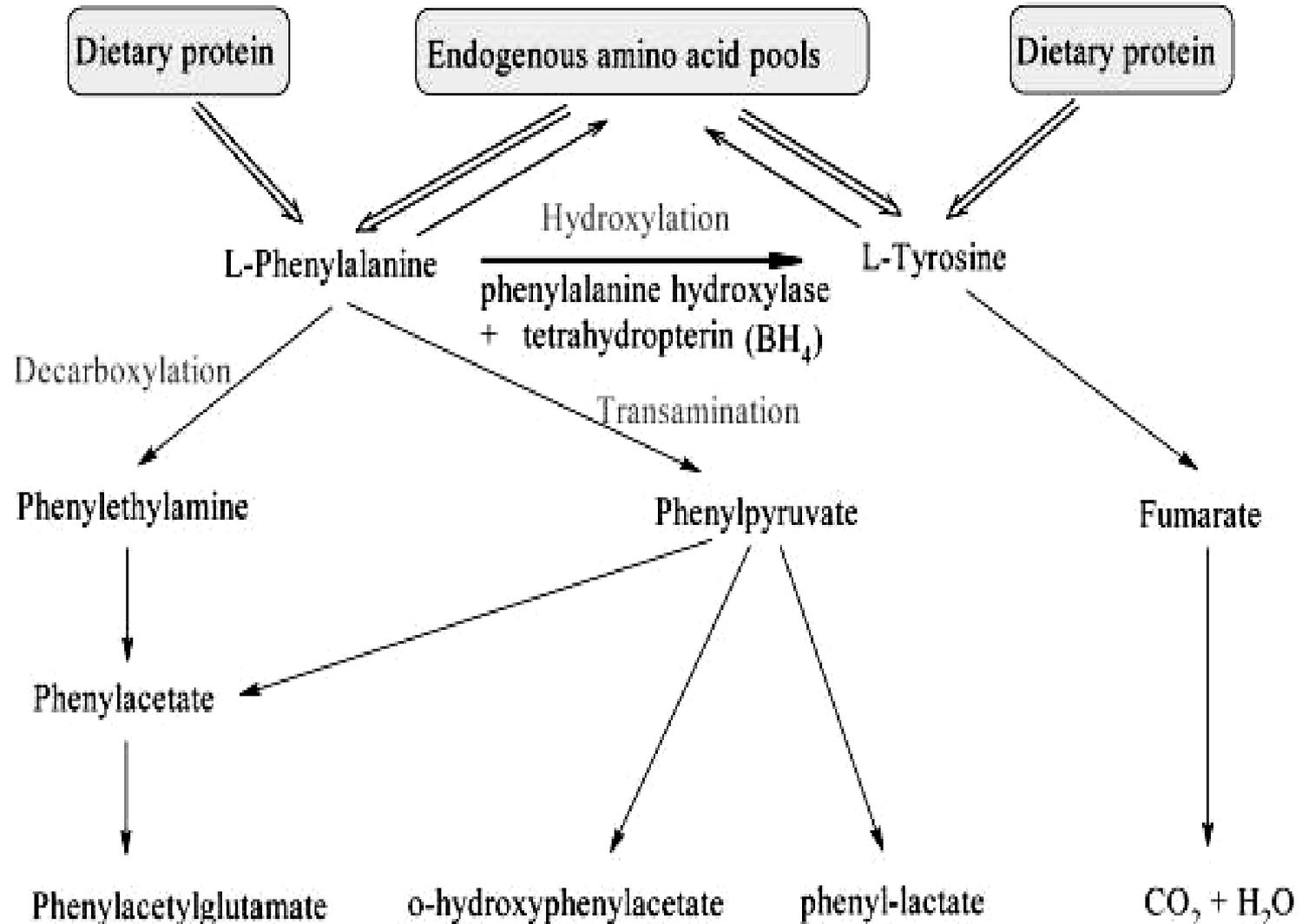




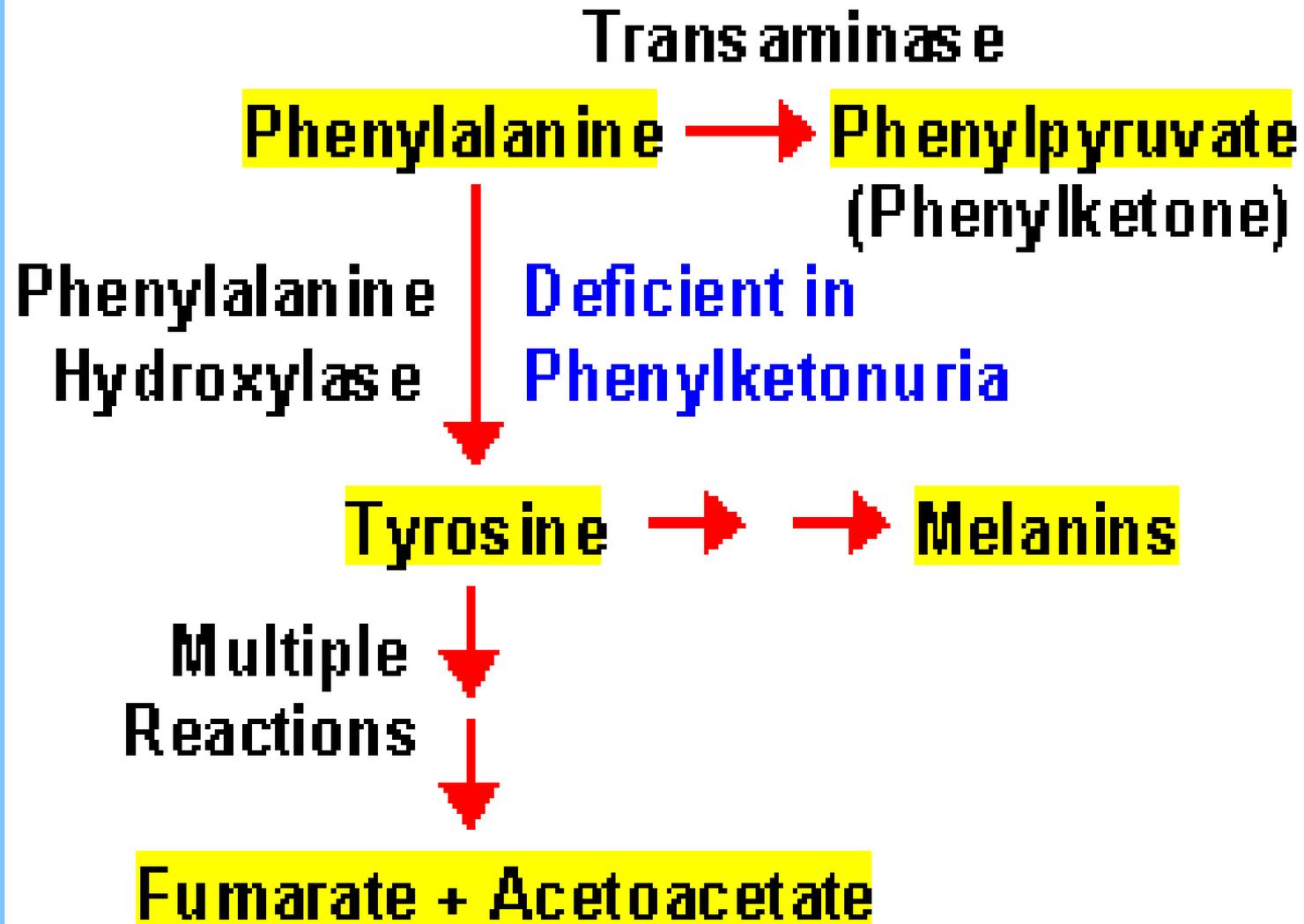
مصير الهيكل الكربوني للحموض الأمينية



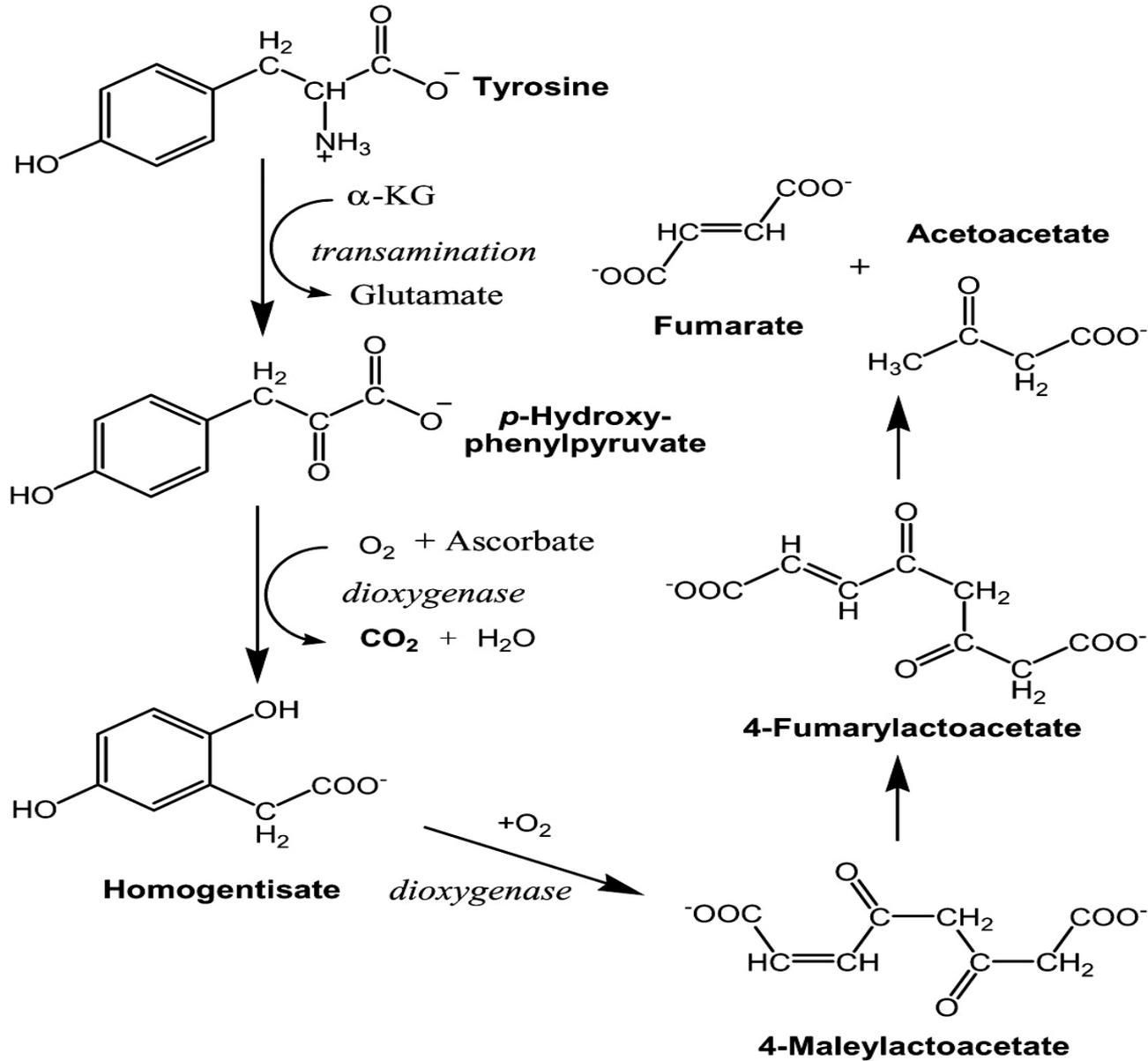
استقلاب الفينيل ألانين



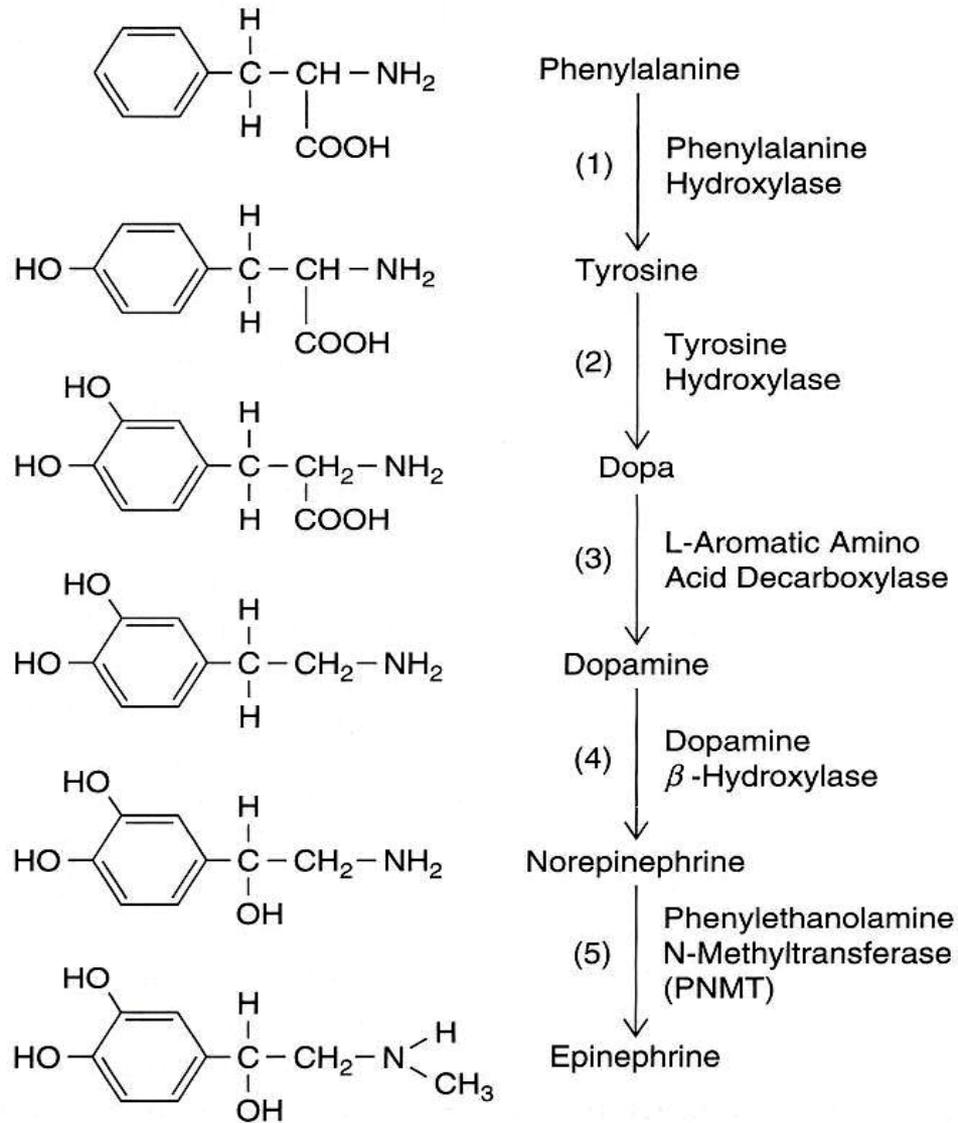
استقلاب الفينيل ألانين

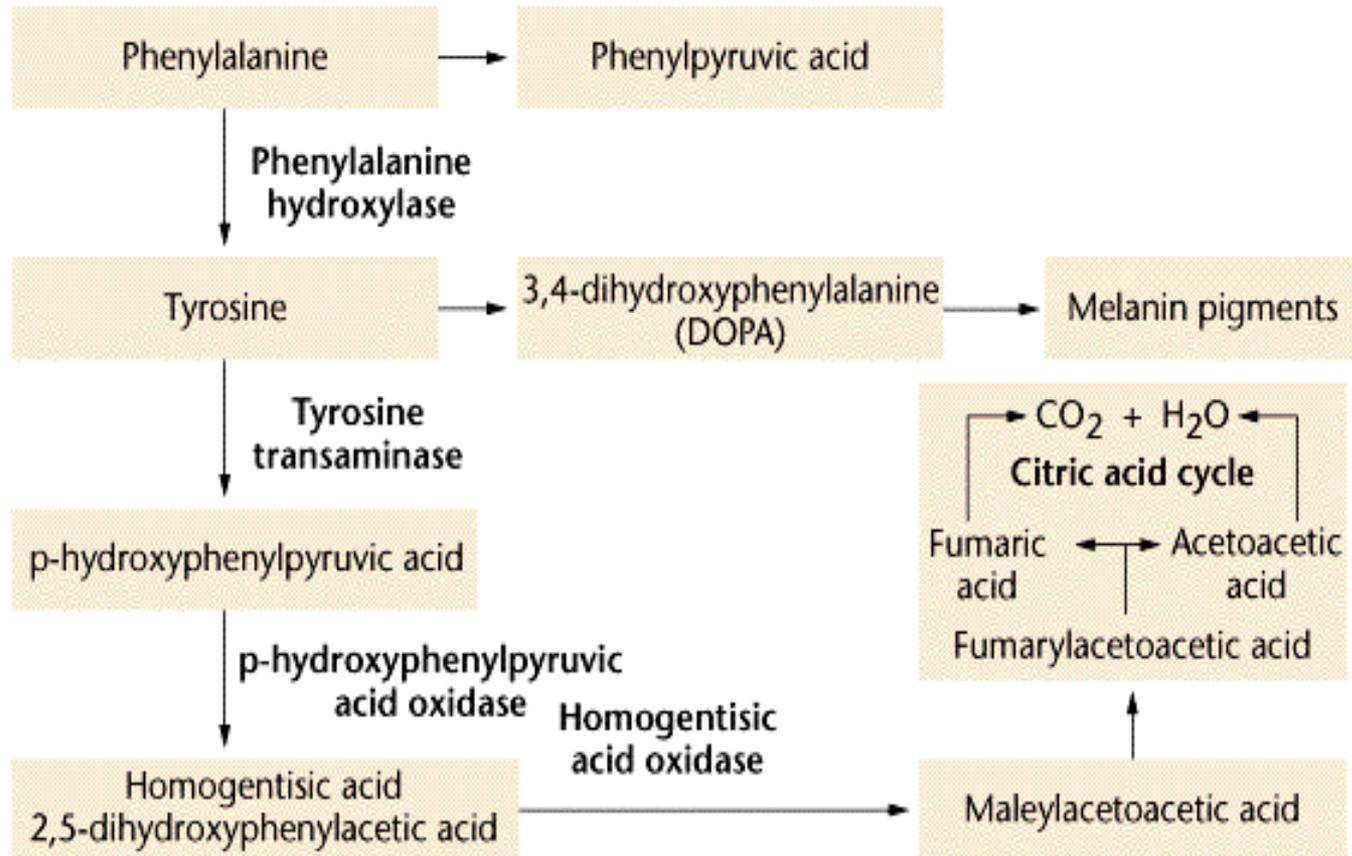
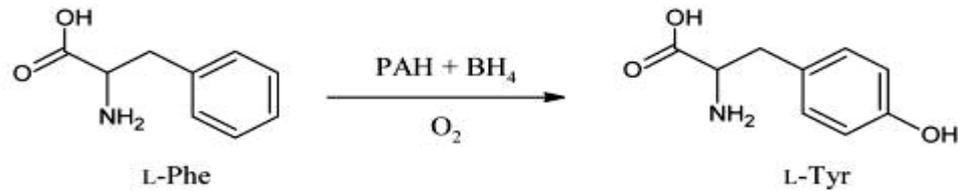


Pathway of tyrosine degradation



Pathway of catecholamine biosynthesis.

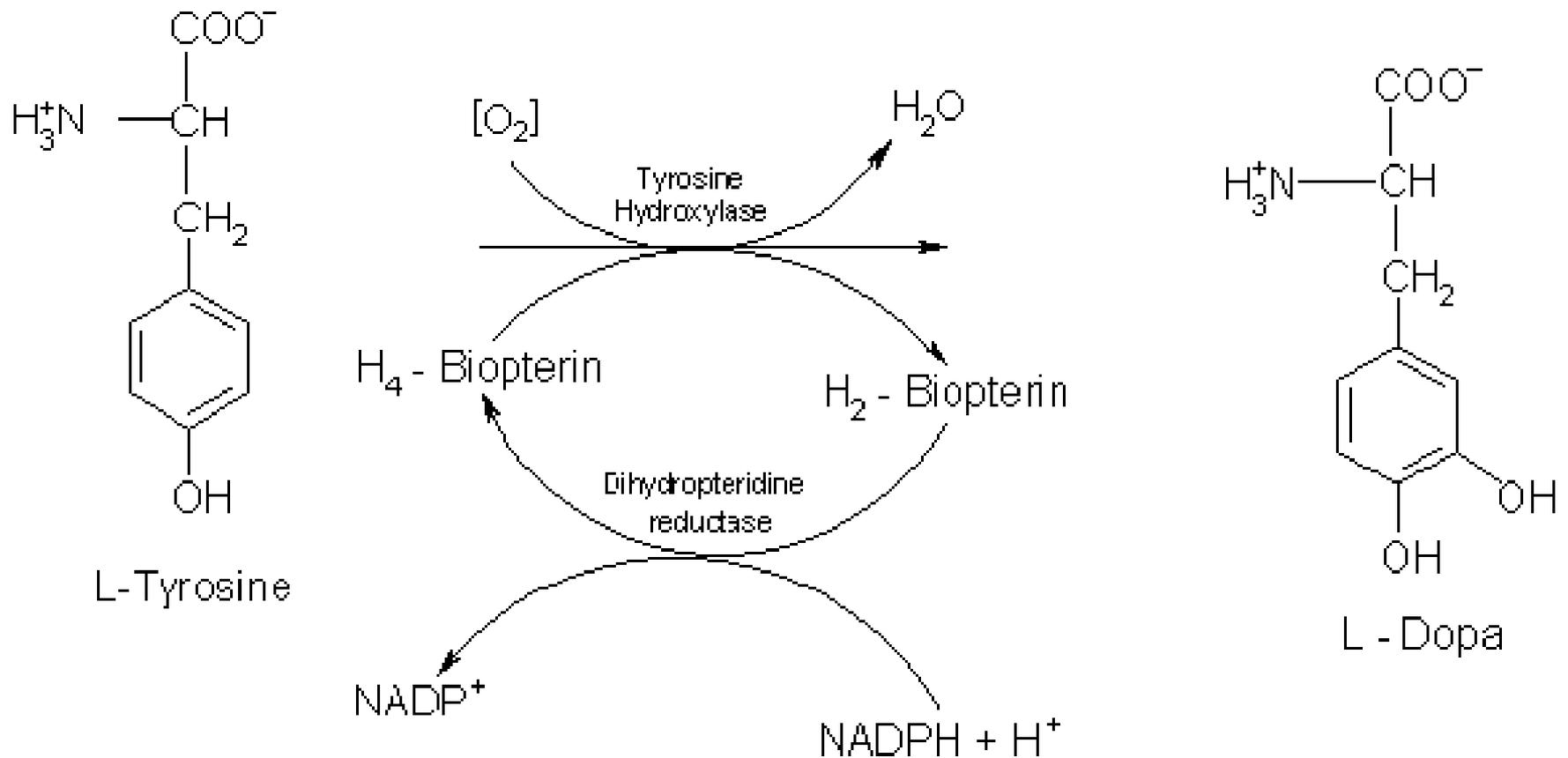




Phenylalanine metabolism

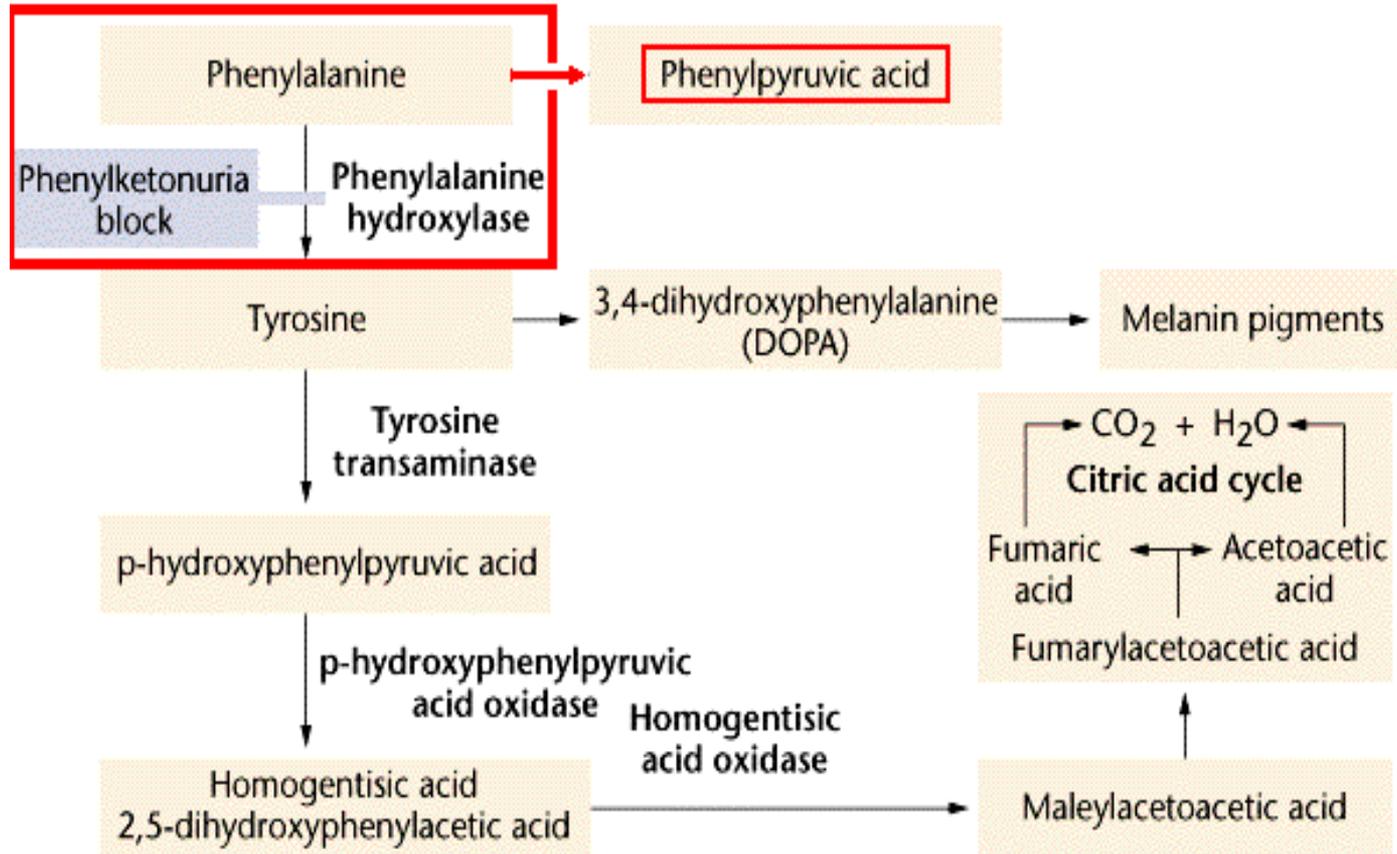
(Klug & Cummings 1997)

دور BH_4 في إضافة الهيدروكسيل إلى التيروسين



The role of BH_4 in the hydroxylating system of L-Tyrosine

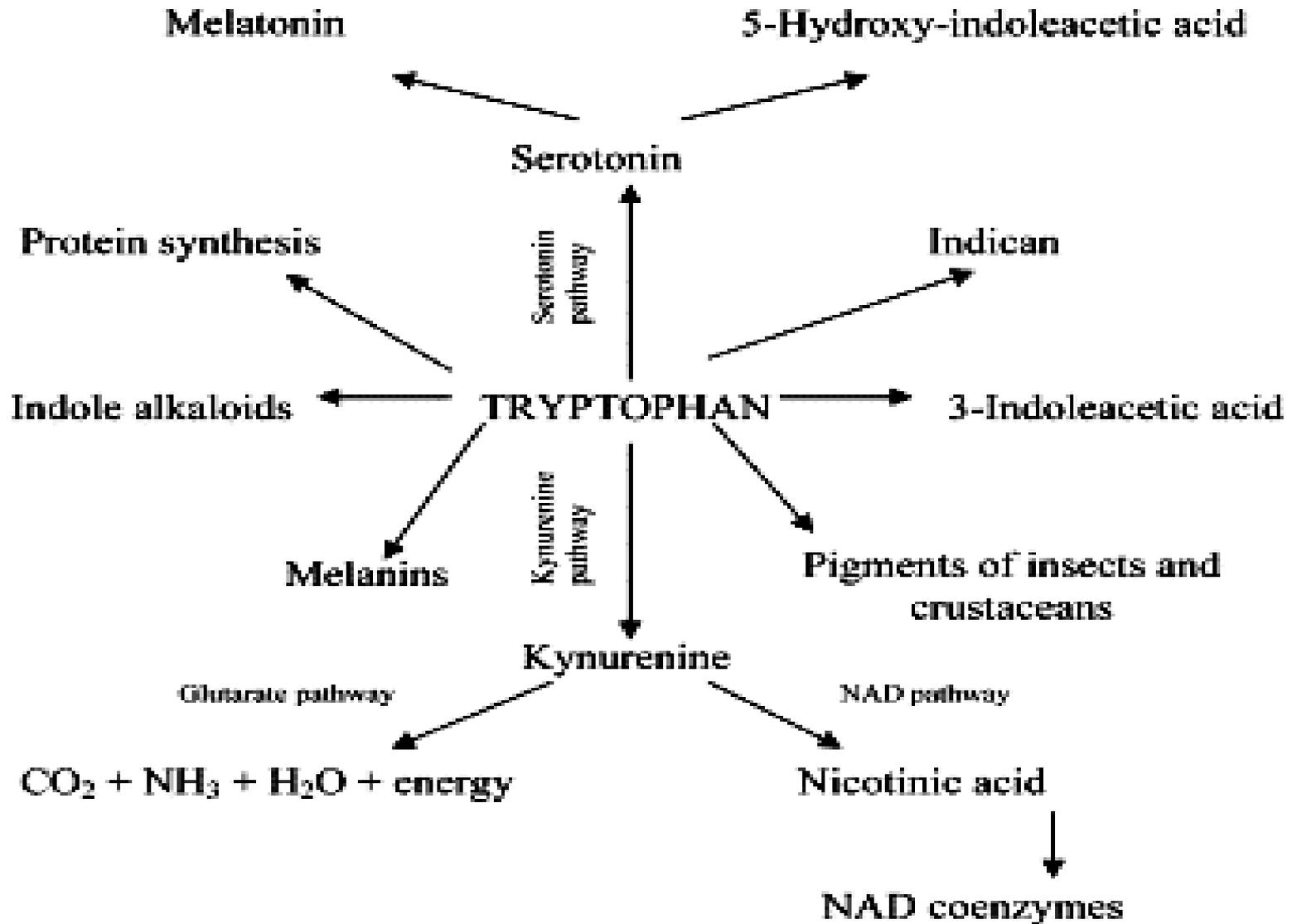
الاستقلاب في حال عوز الفينيل ألانين هيدروكسيلاز

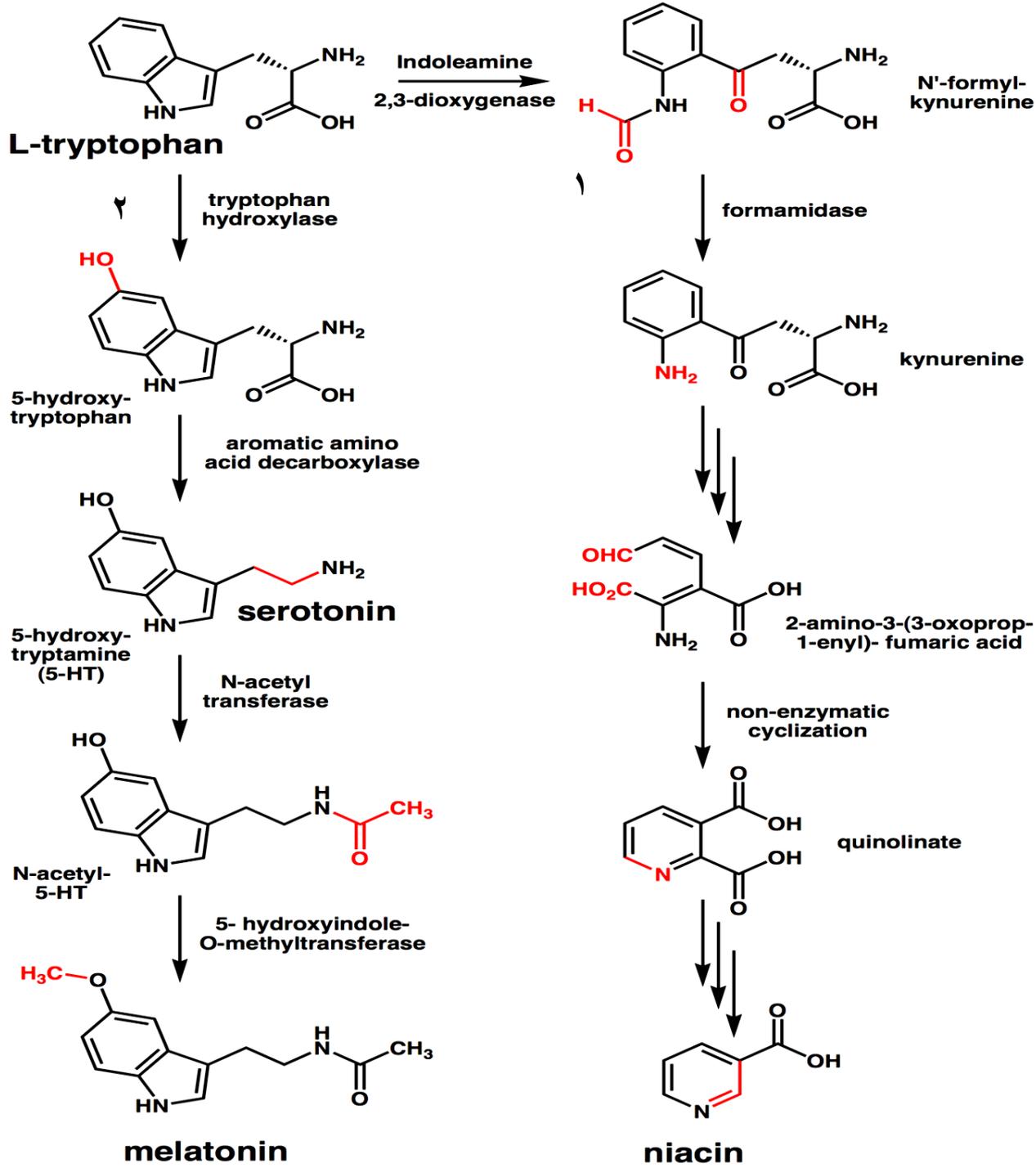


Phenylketonuria

(Klug & Cummings 1997)

استقلاب التربتوفان





استقلاب التربتوفان

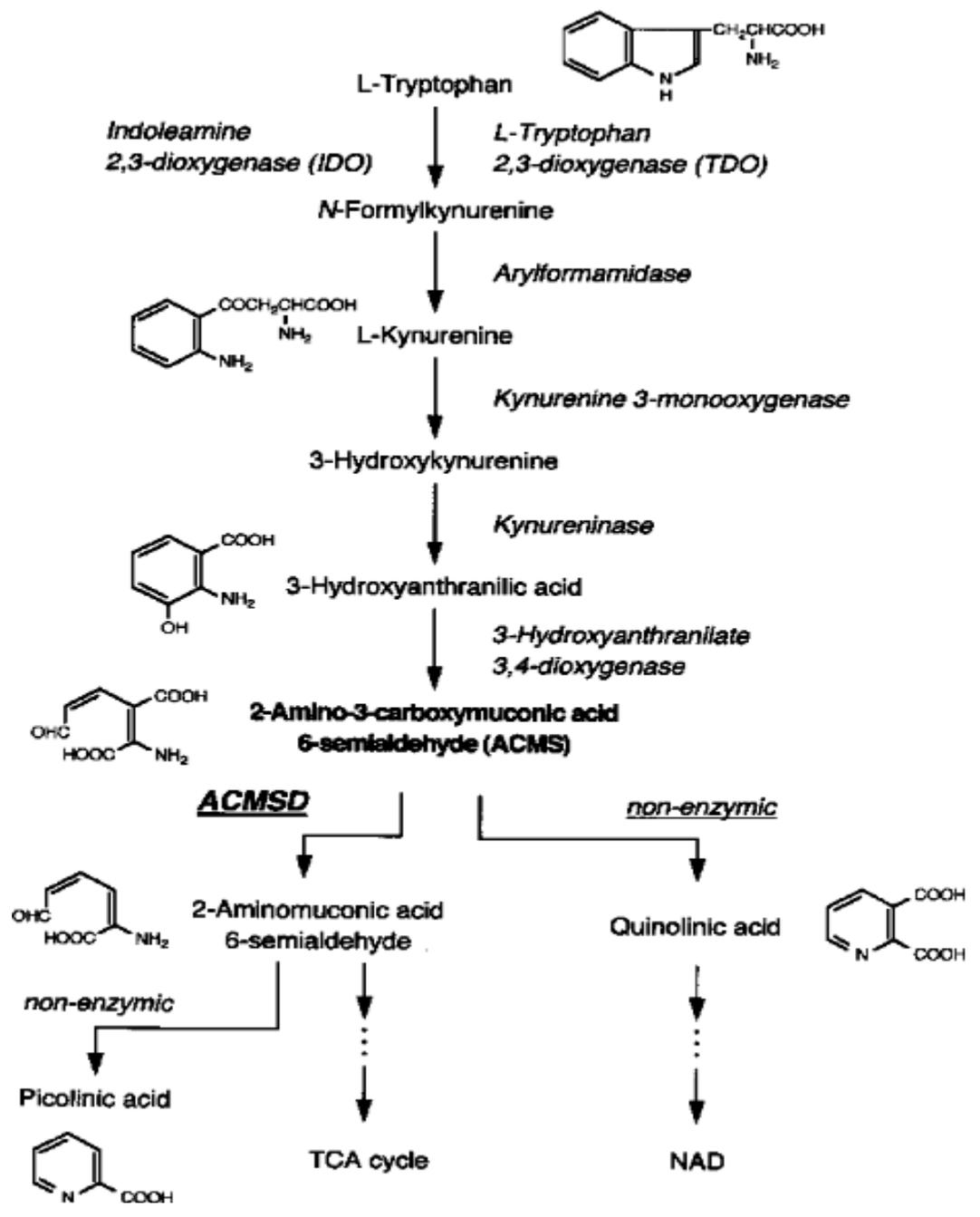
١- مع انفتاح الحلقة

٢- دون انفتاح الحلقة

استقلاب التربتوفان
مع انفتاح الحلقة
(سبيل الكينورينين)

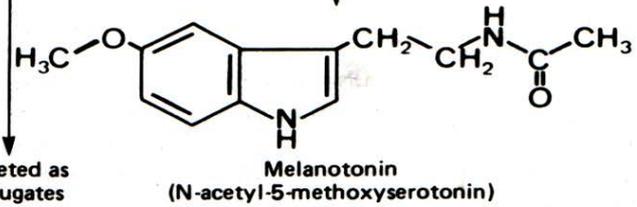
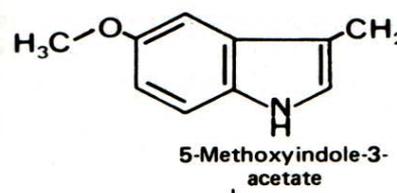
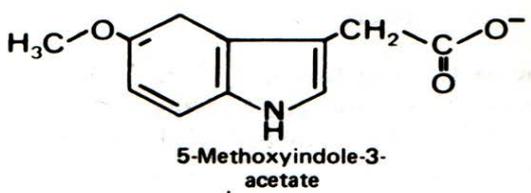
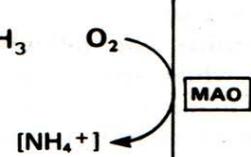
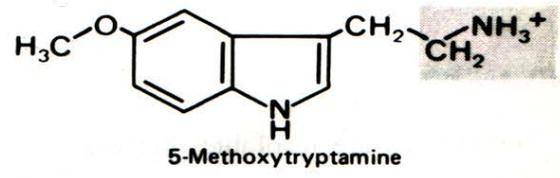
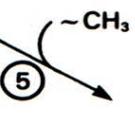
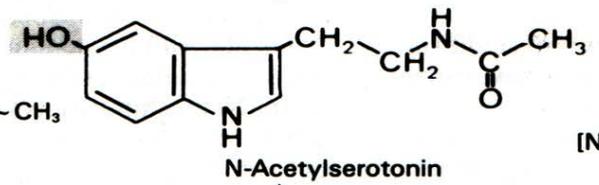
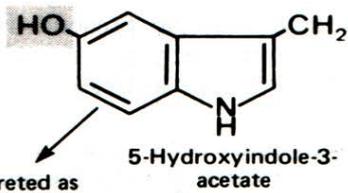
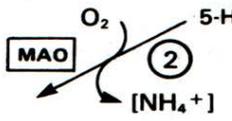
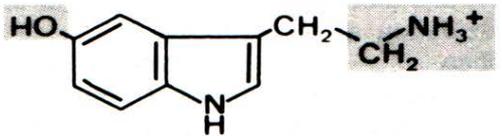
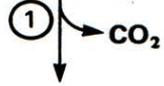
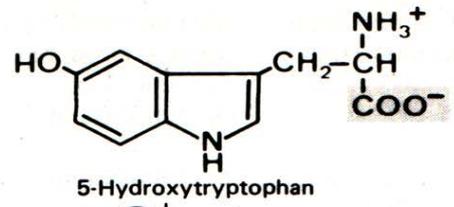


استقلاب
 التربتوفان مع
 انفتاح الحلقة
 (سبيل
 الكينورينين)



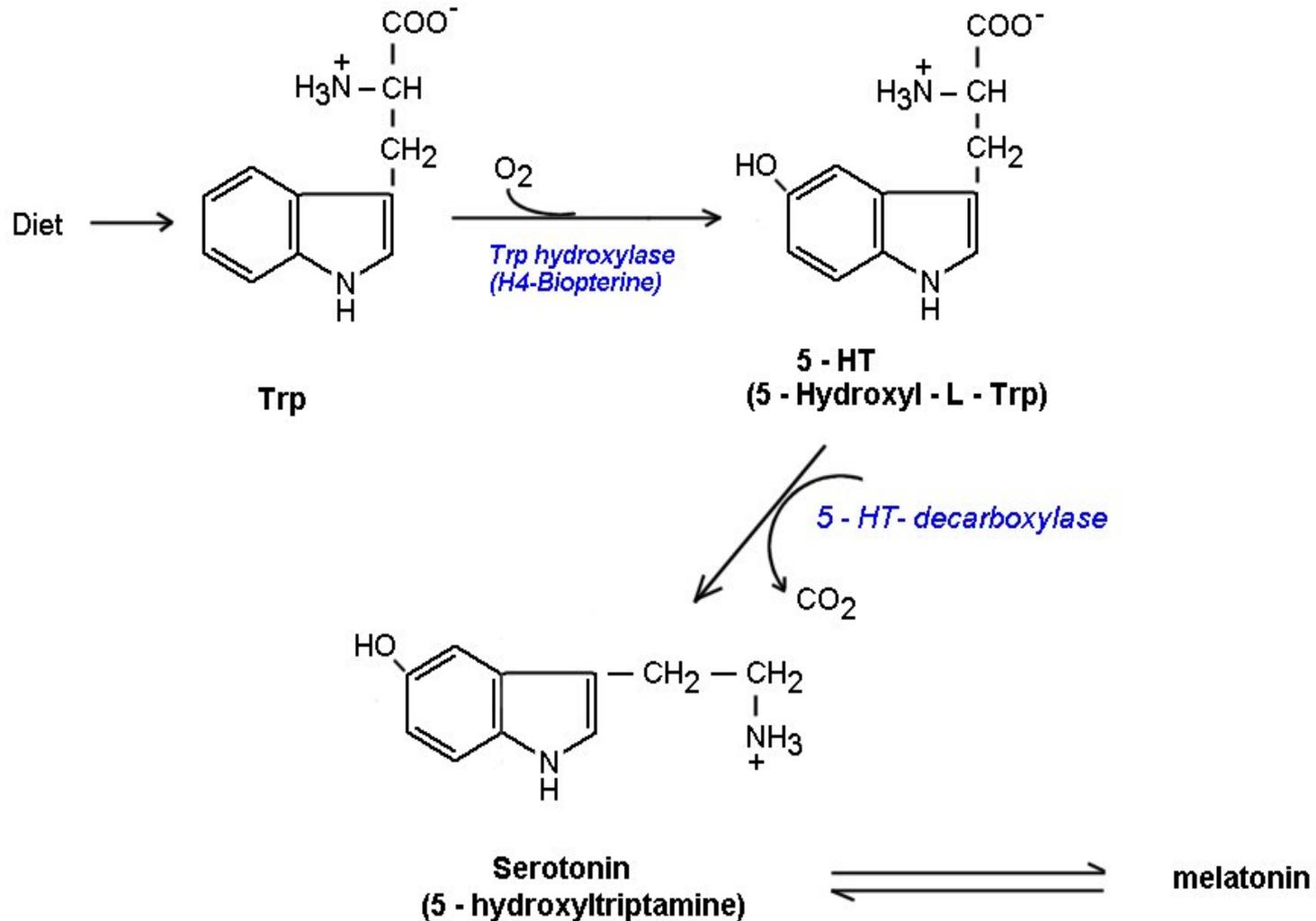
Tryptophan hydroxylase (O₂)

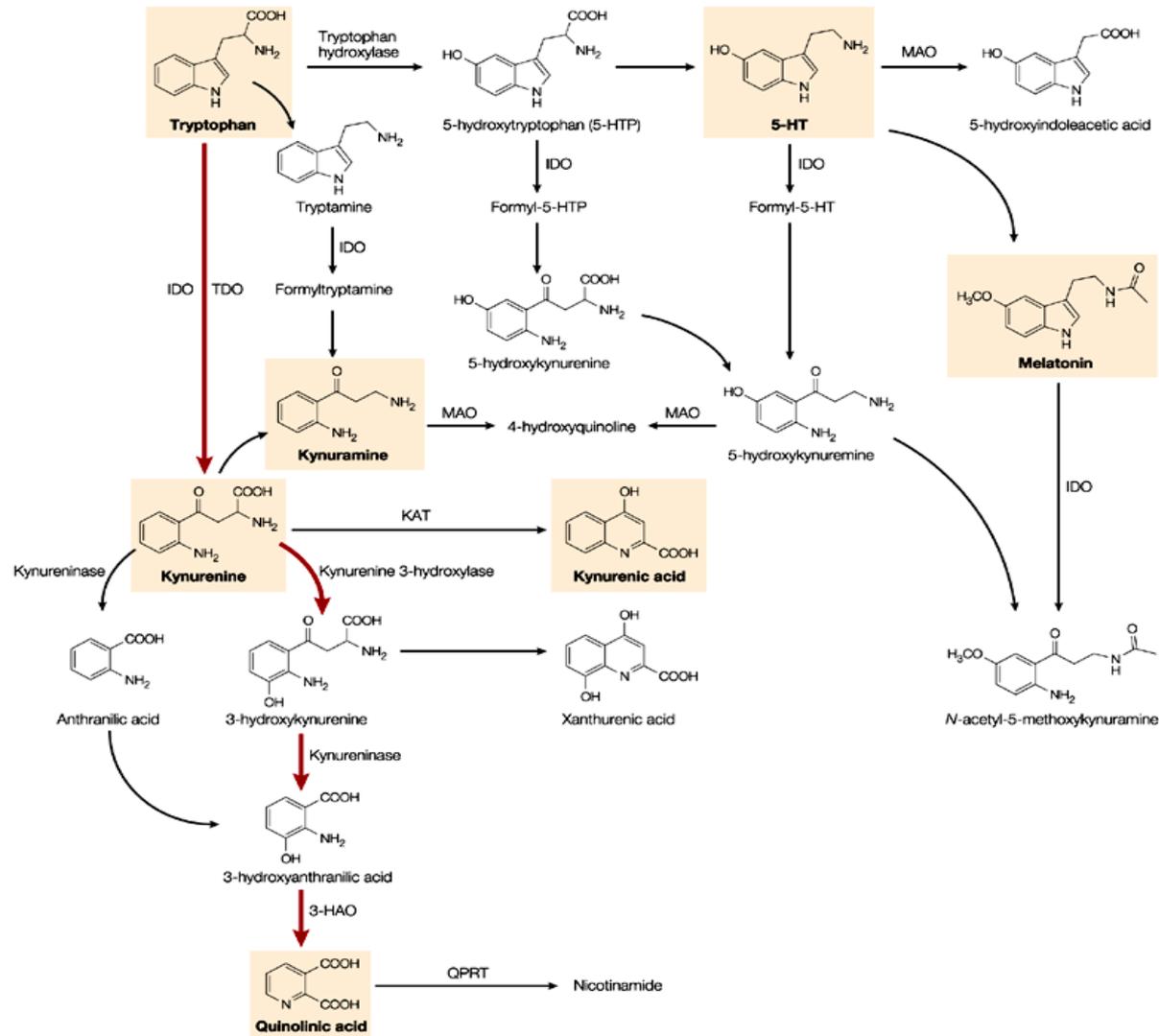
Tryptophan →



استقلاب التريبتوفان
دون انفتاح الحلقة
(سبيل السيروتونين
). (Serotonine

استقلاب التريبتوفان عبر سبيل السيروتونين .serotonine





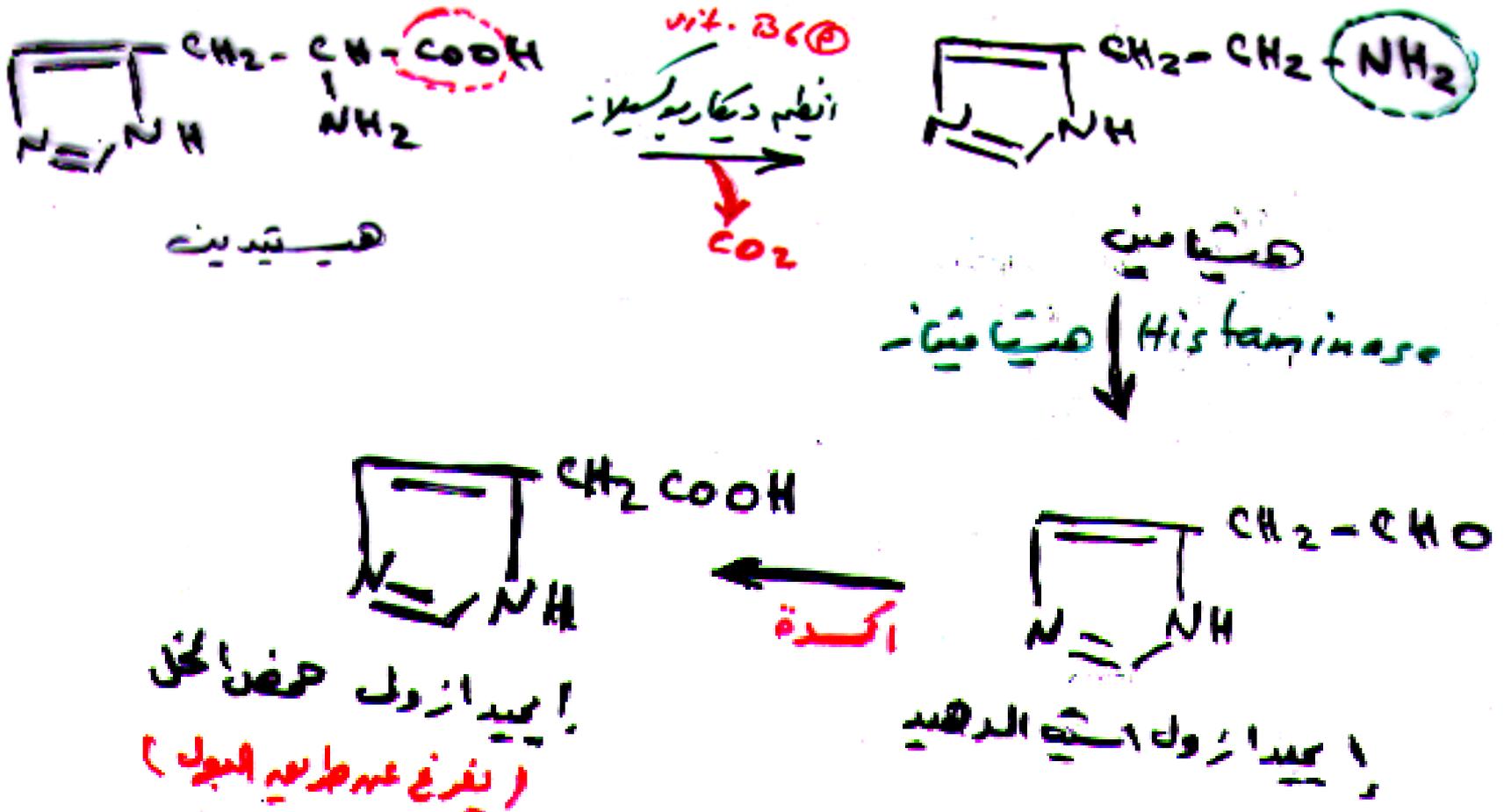
Nature Reviews | Drug Discovery

استقلاب التربتوفان مع انفتاح الحلقة (سبيل الكينورينين) وبدون انفتاحها (سبيل 5HT).

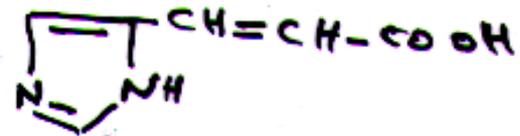
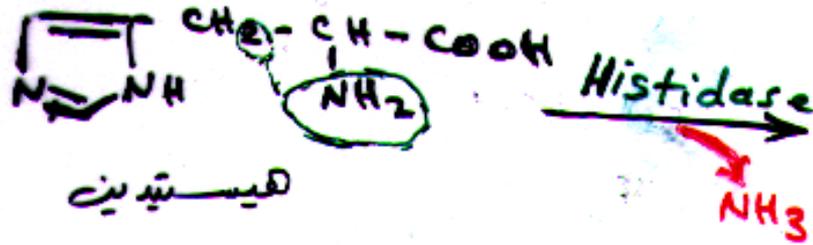
Tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) and indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) are the initial and rate-limiting key enzymes in the same step of the Kynurenine pathway.

تقويض الهيستدين

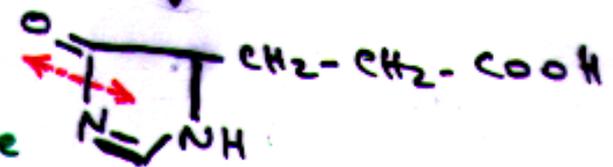
يتم بطريقتين: ١ - نزع الكربوكسيل



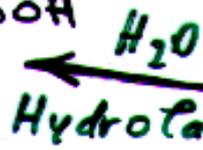
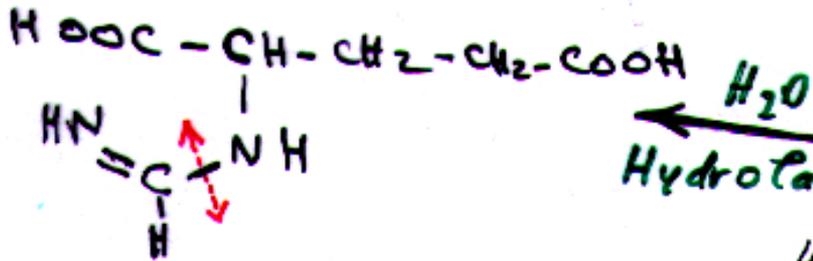
٢- نزع الأمين



Urocanic acid



4-imidazole-5-propionic acid

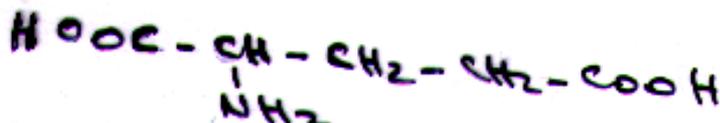


N-Formimino glutamic acid (FIGLU)

 Hy. Folate

N-formimino-

 H₄ Folate



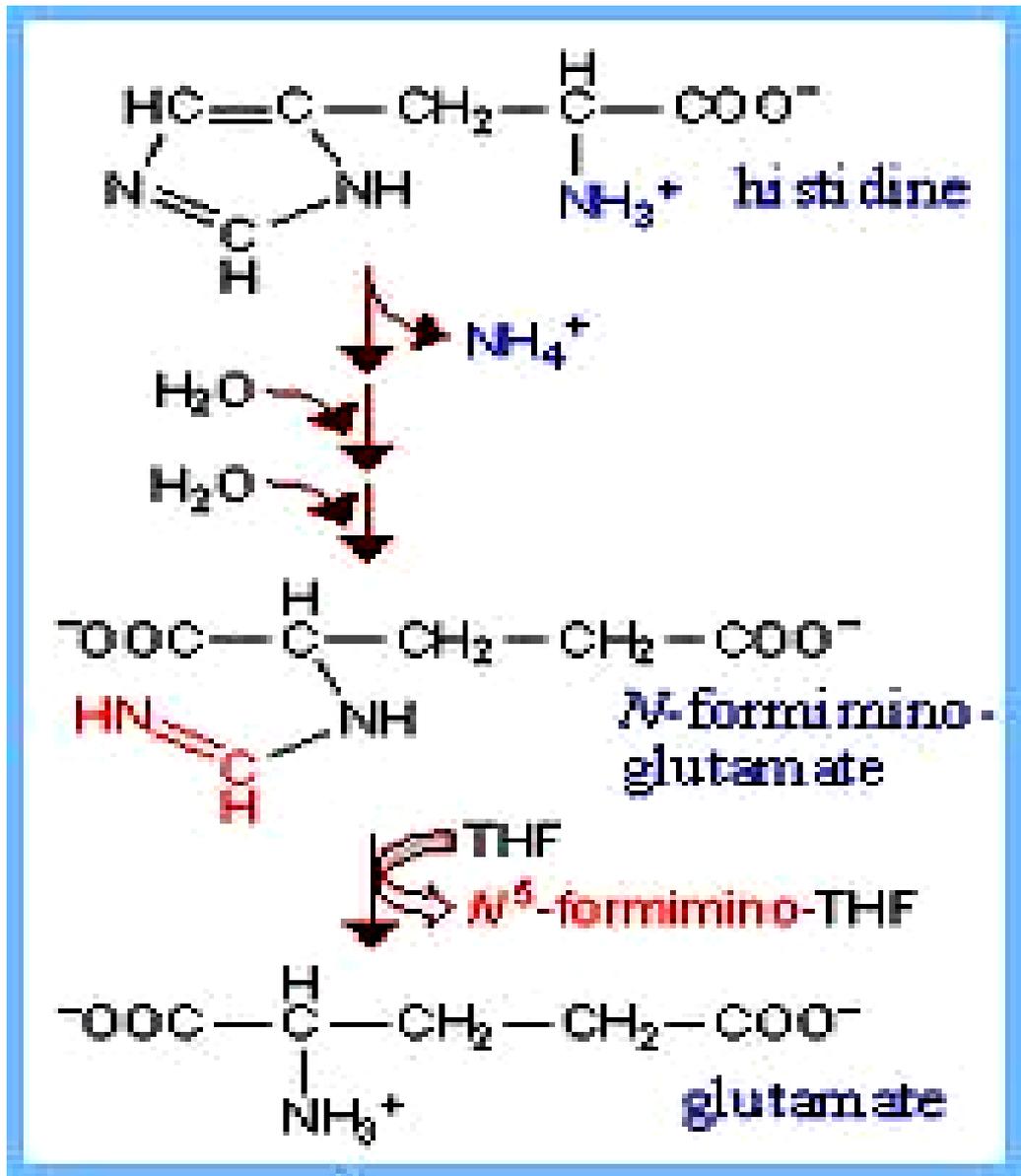
حمض البيروفات

Transaminase

pyruvate

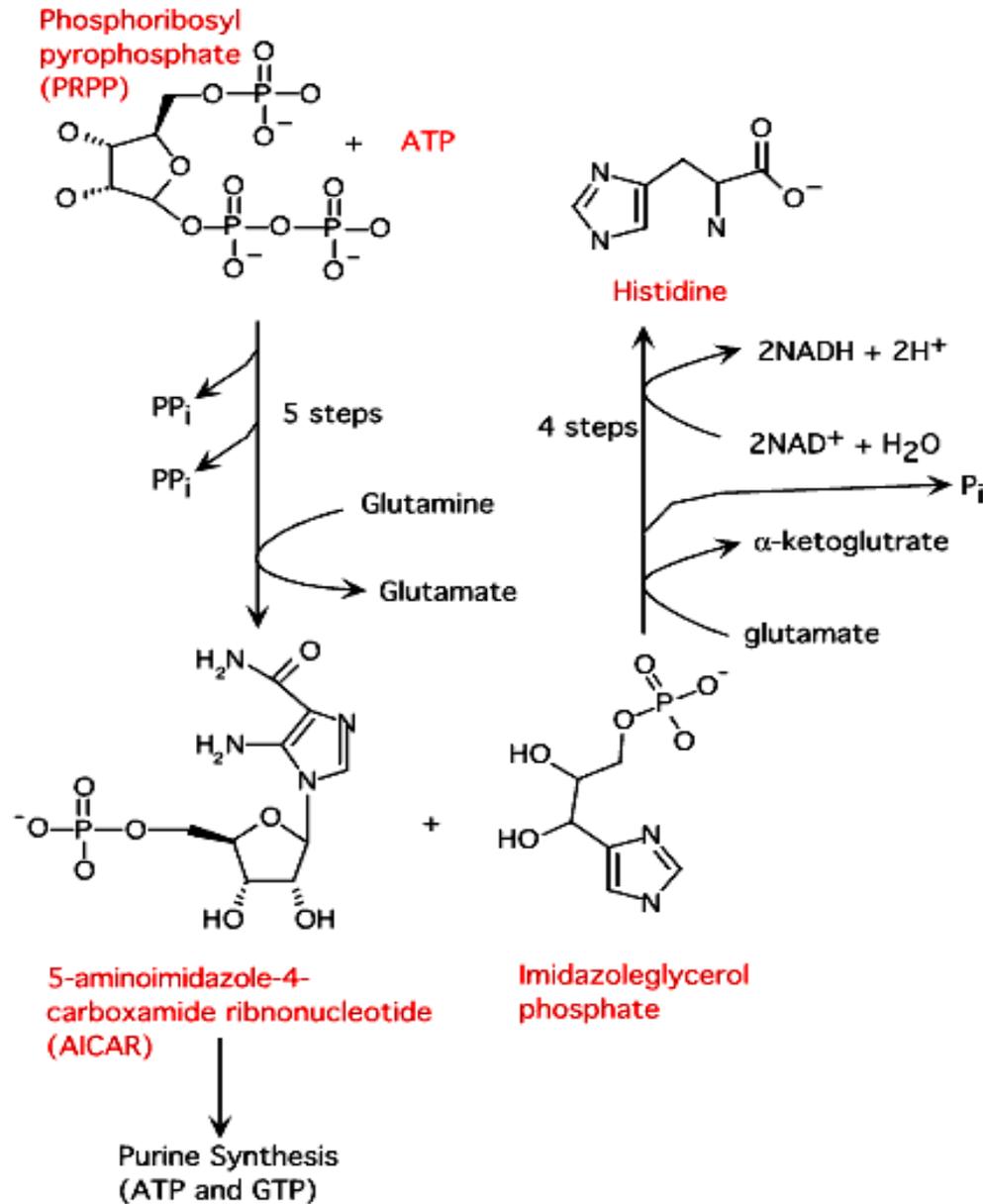
Alanine

α-ketoglutaric Acid



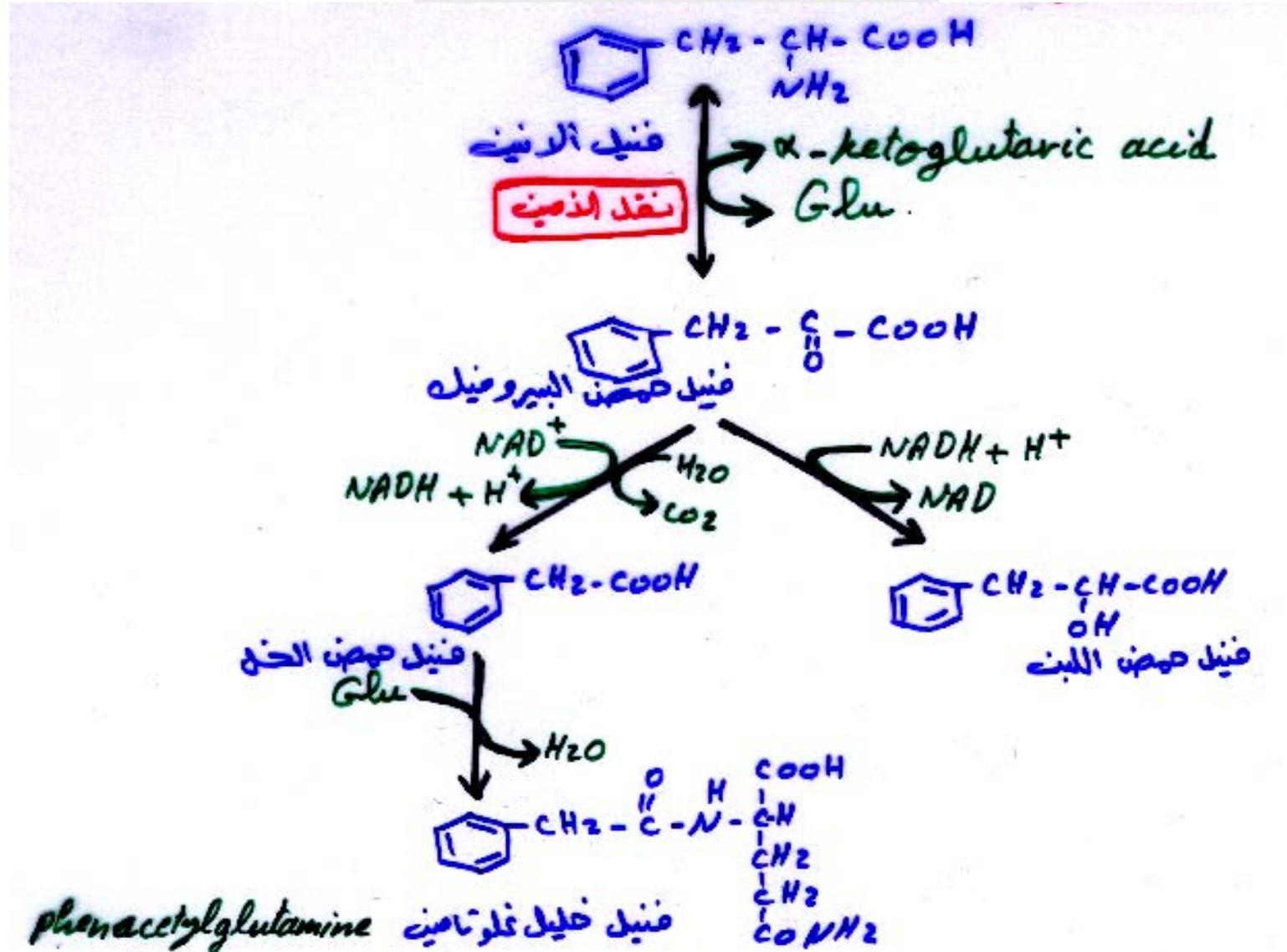
تشكيل الغلوتامات

اصطناع الهستيدين



بعض الاضطرابات الناجمة عن أخطاء في استقلاب الحموض الأمينية

١ - بيلة الفينيل كيتون:



نقص فاعلية إنزيم الفينيل ألانين هيدروكسيلاز تؤدي إلى عدم تحول الفينيل ألانين إلى تيروسين.

* ph ← حمض البيروفيك + ph. حمض اللبن + ph. حمض الخل (في الدم والبول).

← تخلف عقلي (سحنة منغولية) يستدعي ذلك حمية غذائية غير حاوية على الفينيل ألانين.

٢ - بيلة الألكابتون alkabtonuria

نقص إنزيم homogentisate oxydase مما يؤدي إلى إفراغ حمض الهوموجينتيك في البول بالتعرض للهواء ← (تأكسد) يعطي صباغ أسود

٣ - البهق albinisme:

نقص الإنزيمات التي تحول D.O.P.A إلى ميلانين.

٤ - داء هارتنوب: Hartnup Disease

شذوذ وراثي في استقلاب التربتوفان، يتظاهر بطفح جلدي، تخلف عقلي، يحوي بول المصاب كميات مرتفعة من أندول حمض الخل.

٥ - هيسدينية الدم: Histidinemia

نقص فاعلية الهيستيداز، مما يؤدي إلى ازدياد إفراغ ايميدازول حمض البيروفيك في البول، ويتظاهر المرض بإعاقة في النطق والتكلم.

الببتيدات: Peptides

- قليات الببتيد oligopeptides (٢ - ١٠ حموض أمينية).
- كثيرات الببتيد polypeptides (١٠ - ١٥٠ حمضاً أمينياً).

الببتيدات ذات الفاعلية الفيزيولوجية

١ - قليات الببتيد:

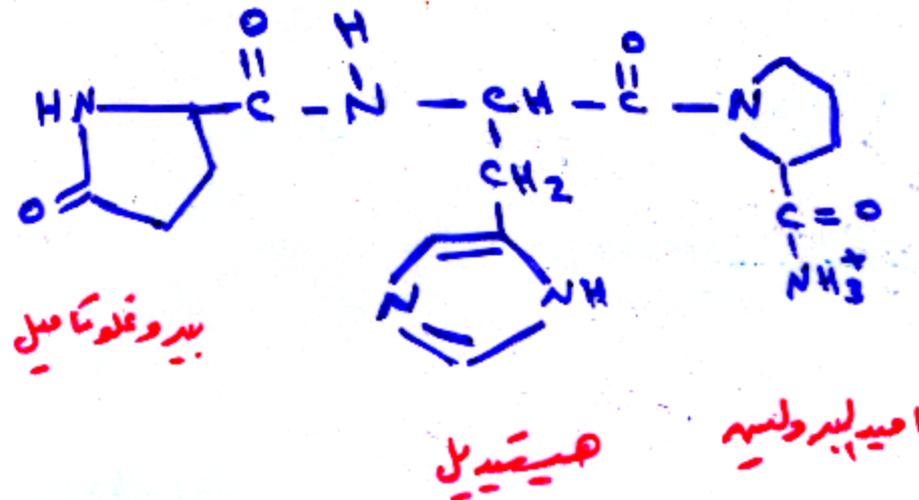
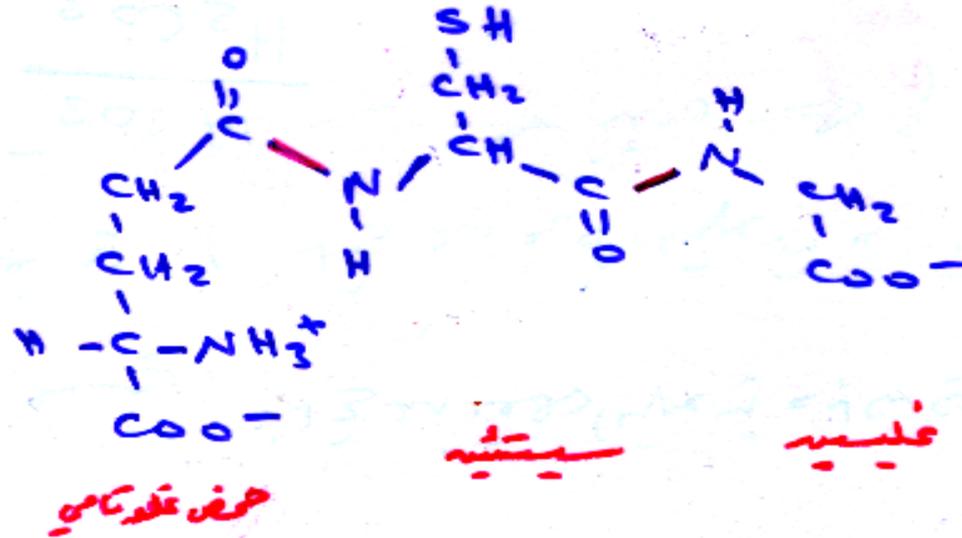
البراديكنين: (9 A-A)

Arg – Pro – Pro – Gly – Phe – Ser – pro – phe - Arg

الكاليدين: (10 A-A)

Lys - Arg – Pro – Pro – Gly – Phe – Ser – pro – phe - Arg

الغلوتاتيون:



:TRH

٢ - كثرات البتيد:

- فازويريسين: (ADH) (9 A-A)

- أنسولين: مكون من سلسلتين:

(21 A-A) - A

(30 A-A) - B

- غلوكاكون: (29 A-A)

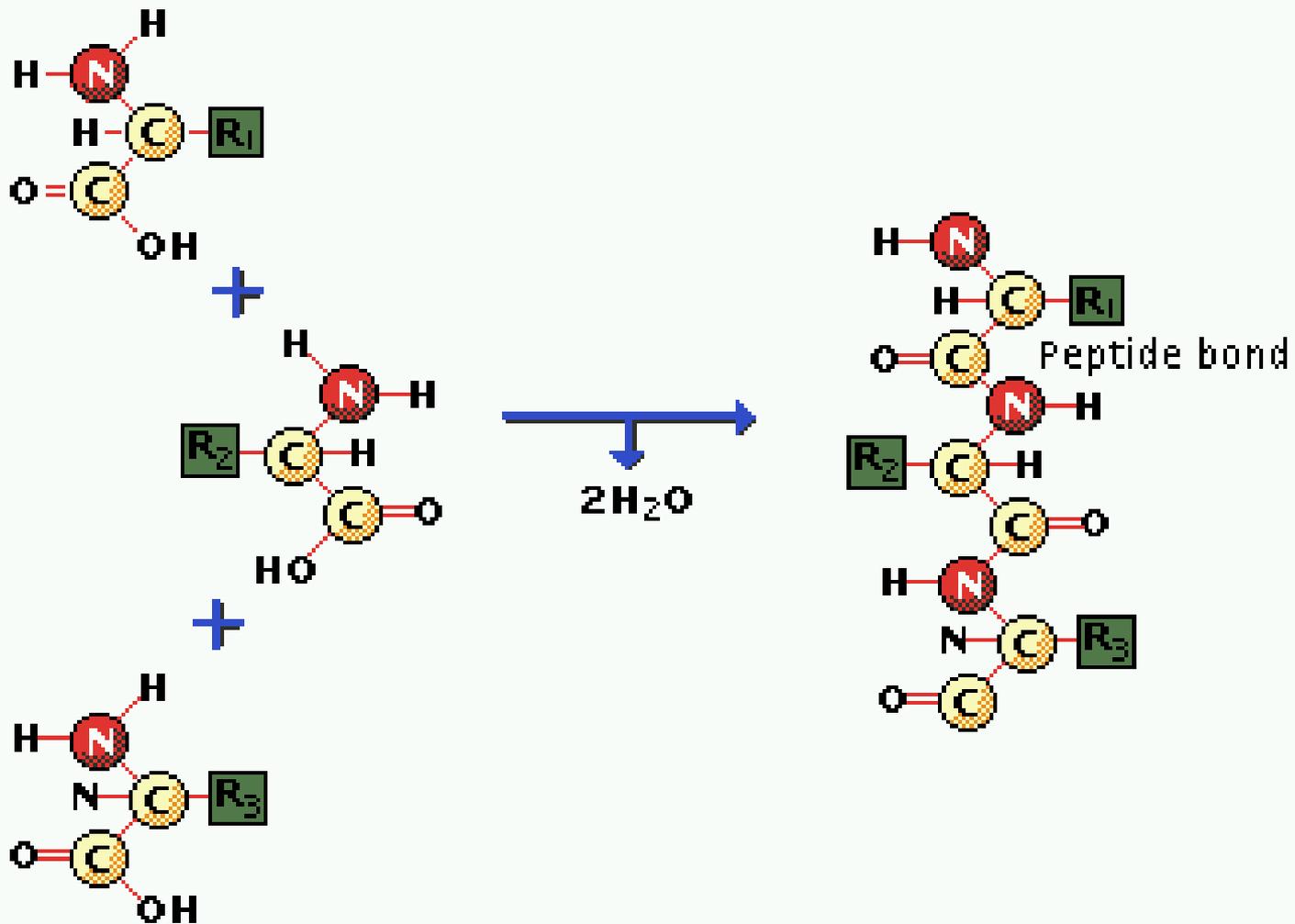
البروتينات : Proteins

البنى المسؤولة عن تشكل البروتينات:

١- البنية الأولية: Primary Structure

سلسلة أو أكثر من سلاسل خطية لا متفرعة لحموض أمينية مرتبطة بروابط بيتيدية فيما بينها، وقد يصل عدد الحموض الأمينية فيها إلى عدة مئات.

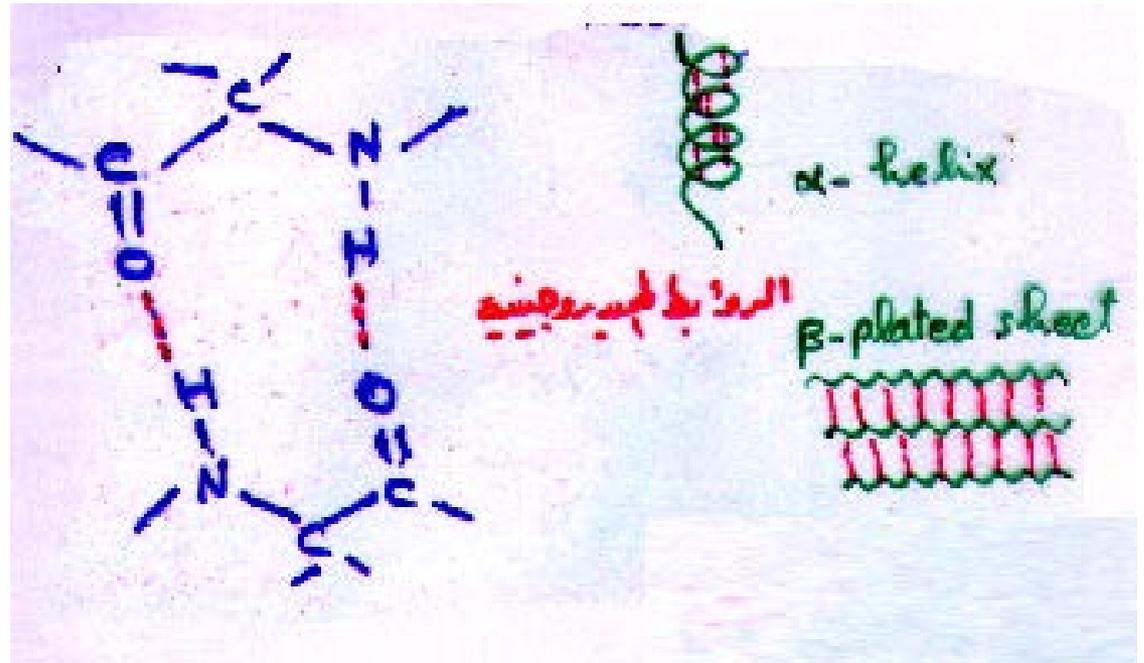
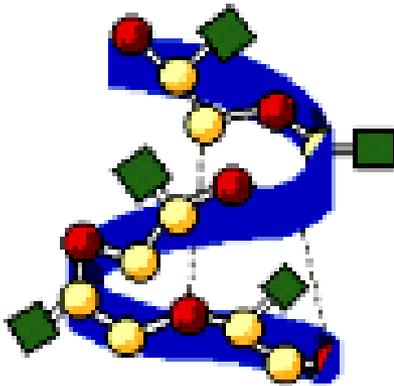
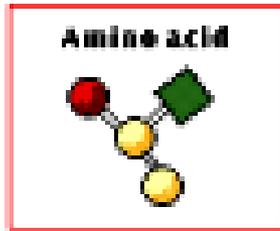




تشكل الروابط الببتيدية

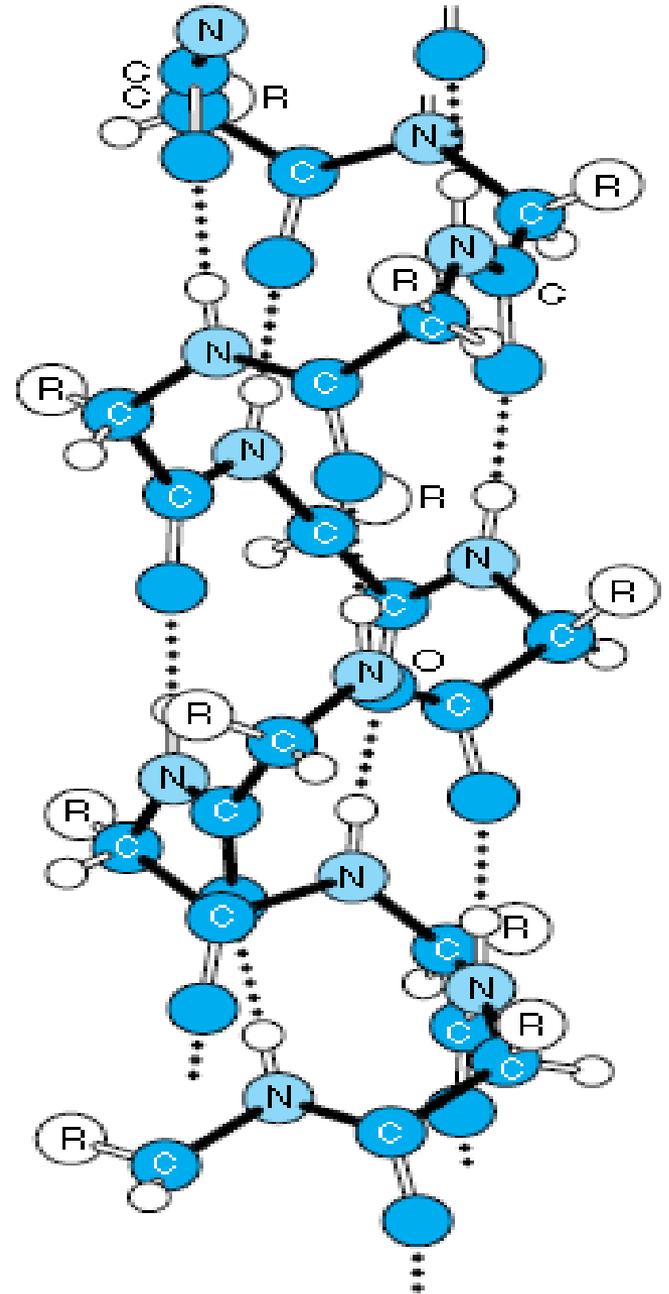
٢- البنية الثانوية: Secondary Structure

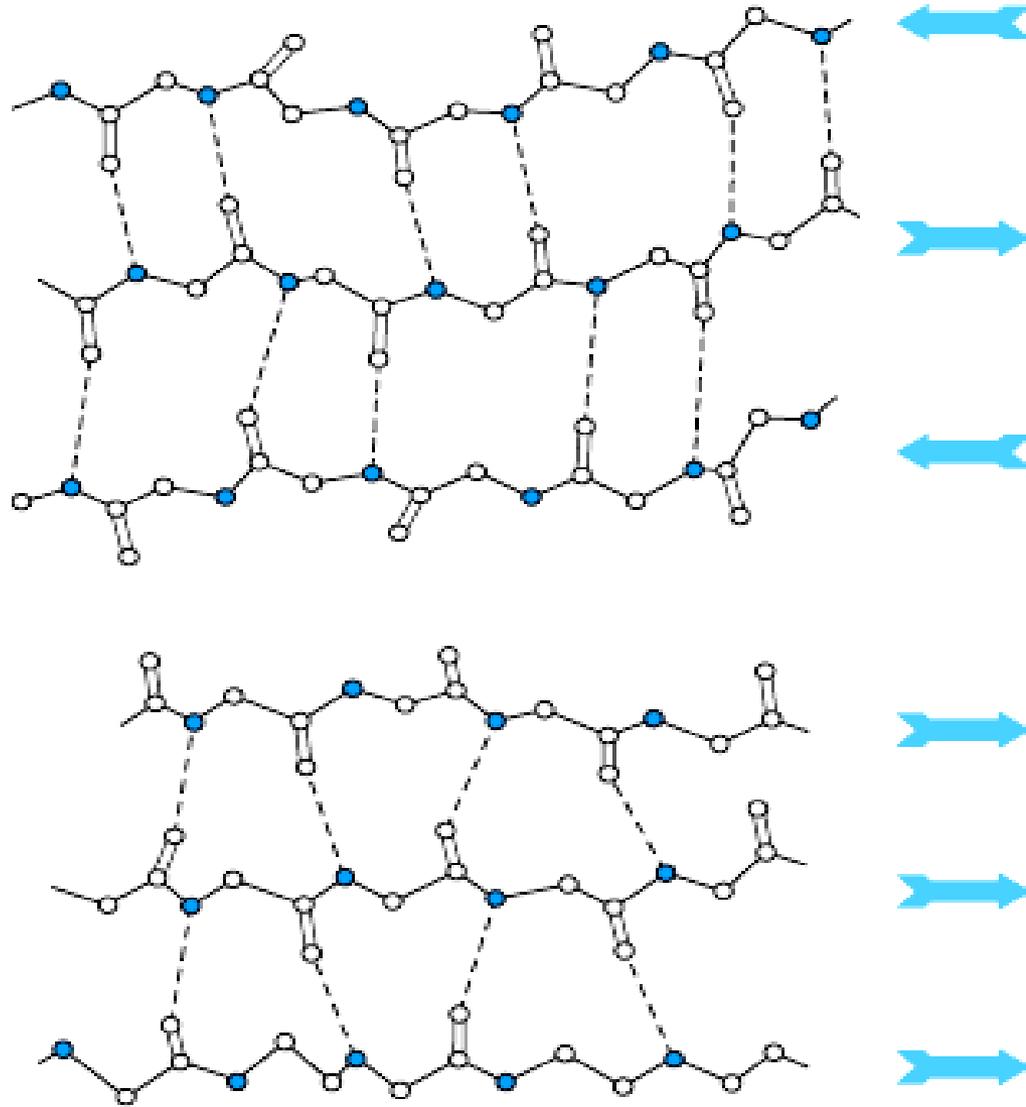
تحتوي ذرات N، O زوجين غير مرتبطين من الإلكترونات، لذلك تميل إلى جذب ذرات الهيدروجين، وبالتالي تشكيل Hydrogen bond (من الماء أو من حمض أميني آخر) أي أن التفاف البنية الأولية يعطي البنية الثانوية.



الأربطة الهيدروجينية (الخطوط المنقطة) bonds
المتشكلة بين ذرات H و O تثبت
جزيء عديد الببتيد في الحلزون ألفا
.α-helical

عن Haggis GH et al., *Introduction to*
(*Molecular Biology*. Wiley, 1964.)





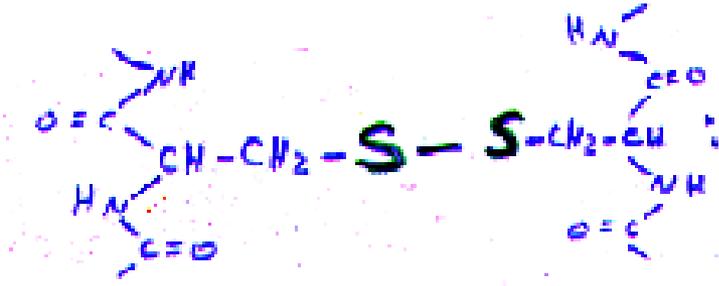
الفراغات وزوايا الربط للأربطة بين الهيدروجين والأكسجين للصفائح- β المتوضعة بشكل متوازي ومضاد للتوازي. وتشير الأسهم إلى اتجاه كل طاق.

٣- البنية الثالثة: الروابط التي تساهم في تثبيت هذه البنية الفراغية هي:

١- روابط كهربائية ساكنة: (قليلة الأهمية)



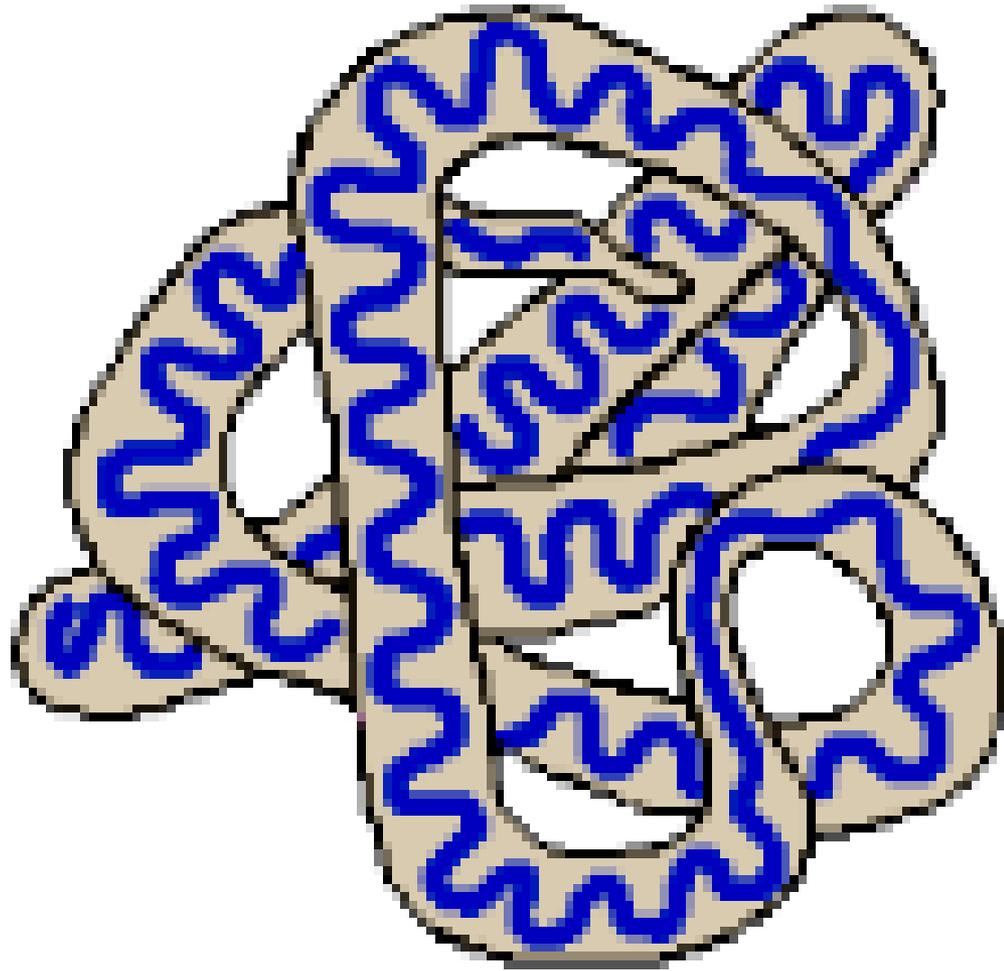
٢- روابط تكافؤية: (أقوى الروابط)



٣- روابط هيدروجينية

٤- روابط كارهة للماء: (هامية في تحديد البنية الثالثة)





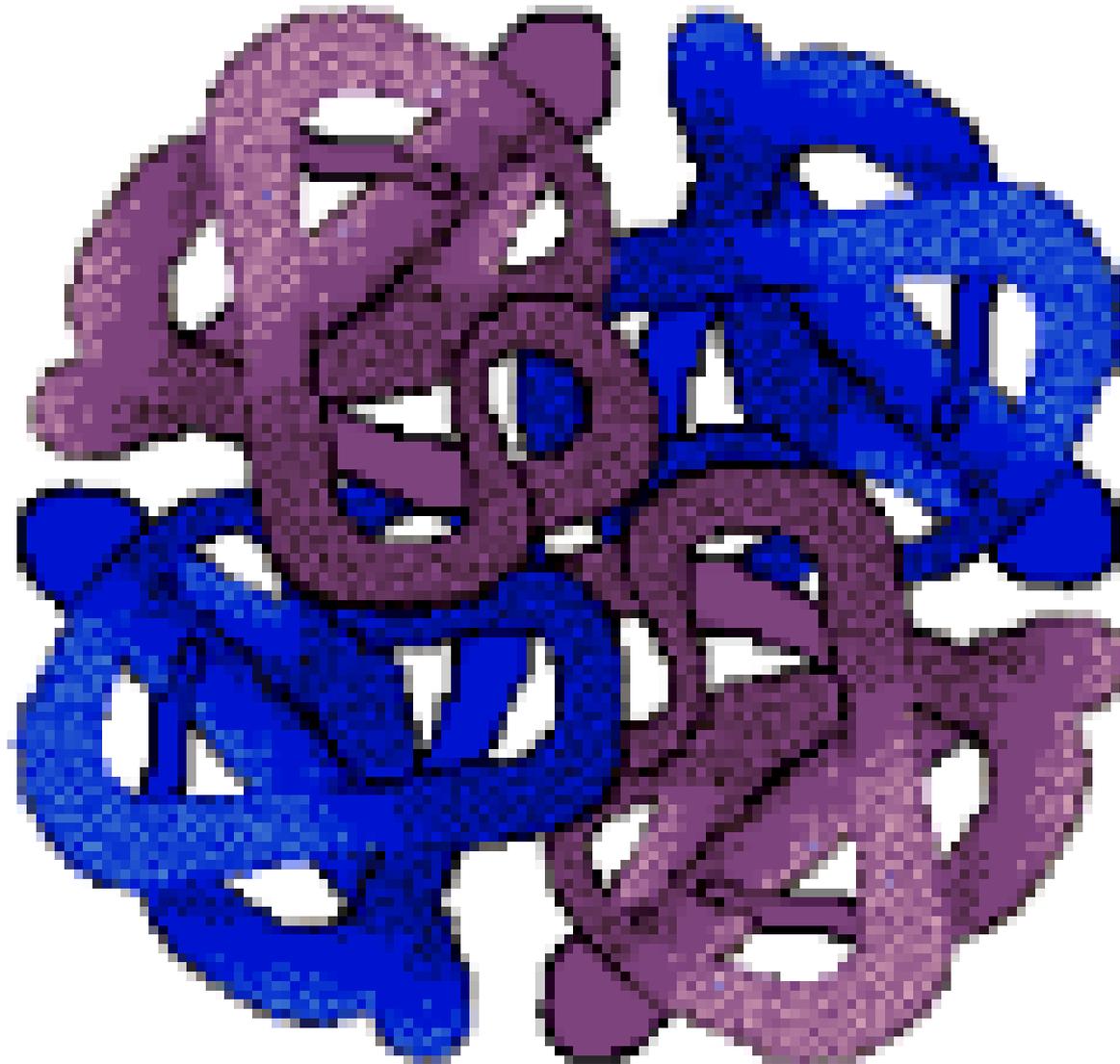
شكل البنية الثالثة

٤ - البنية الرابعة:

الهيموغلوبين (٤ وحدات)

كل سلسلة هي وحدة subunit
الأنسولين مكون من وحدتين A و B





شكل البنية الرابعة

خواص البروتينات

١ - الذويان:

معظم البروتينات ذواب في الماء - ذواب في الحموض والقلويات.
الغلوبولينات لا تذوب في الماء الخالي من الأملاح.

٢ - الرحلان الكهربائي:

- البروتينات تكون إما قلوية أو حمضية بحسب الزمر الوظيفية في الحموض الأمينية و حسب pH الوسط.
- في الوسط القلوي (OH^-): تكون مشحونة بشحنة سالبة، لذلك تهاجر إلى المصعد (القطب الموجب) Anode.
- في الوسط الحمضي (H^+) : تكون مشحونة بشحنة موجبة لذلك فهي تهاجر نحو المهبط (القطب السالب) Cathode.
- في نقطة التعادل الكهربائي (I.E.P): لا تتحرك باتجاه أي من القطبين.

٣- الحلمة: Hydrolysis

تجري بتأثير الحموض والقلويات وإنزيمات حالة للبروتين **Protease**.

٤- تأثير الحرارة:

تتخرب البنية الثالثة بالحرارة مما يؤدي إلى فقدان الفاعلية الحيوية.

٥- ترسيبها:

تترسب البروتينات بتأثير الحموض والأملاح (سلفات الأمونيوم).

٦- تفاعل اليوريا المضاعفة (Biuret):

لكشف وجود الرابط الببتيدي يُجرى التفاعل التالي:
بروتين + (صود + كبريتات النحاس) يعطي لوناً بنفسجياً.

تصنيف البروتينات

١- بروتينات متجانسة: Holoproteines

تعطي بالحلمهة حموضاً أمينية فقط .

أهمها: **الكولاجين** م (٥٠ - ٦٠ ألفاً) - **الكيراتين** م - البروتينات الصلبة: **الكيراتين** م، وفيه حموضاً أمينية ثنائية الأمين، وهو يكون الشعر والأظافر - **الإلازيم** م، يوجد في النسيج الضامة ويتحلّمه بالإلاستاز - **الهيالين** م، ويوجد في النسيج الضامة والأربطة والأوتار، ويحتوي الغليسين، والألانين، والبرولين، وهو يتحلّمه بالكولاجيناز.

الكازين م (٥٠٠٠) (أرجنين) - **الزيتون** م (البروتينات النووية).

٢- بروتينات غير متجانسة: Heteroproteines

تعطي بالحلمهة حموضاً أمينية + مركبات أخرى.

مثالها: **الهيموغلوبين** - **الميوغلوبين** - البروتينات الصباغية في العين (Iodopsine- Rhodopsine).

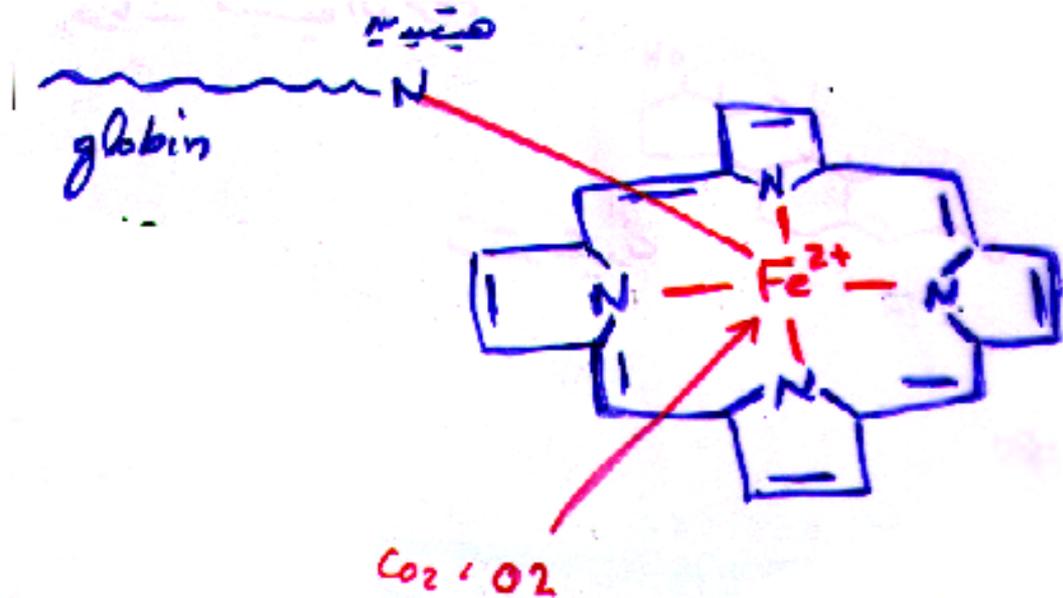
الهيموغلوبين

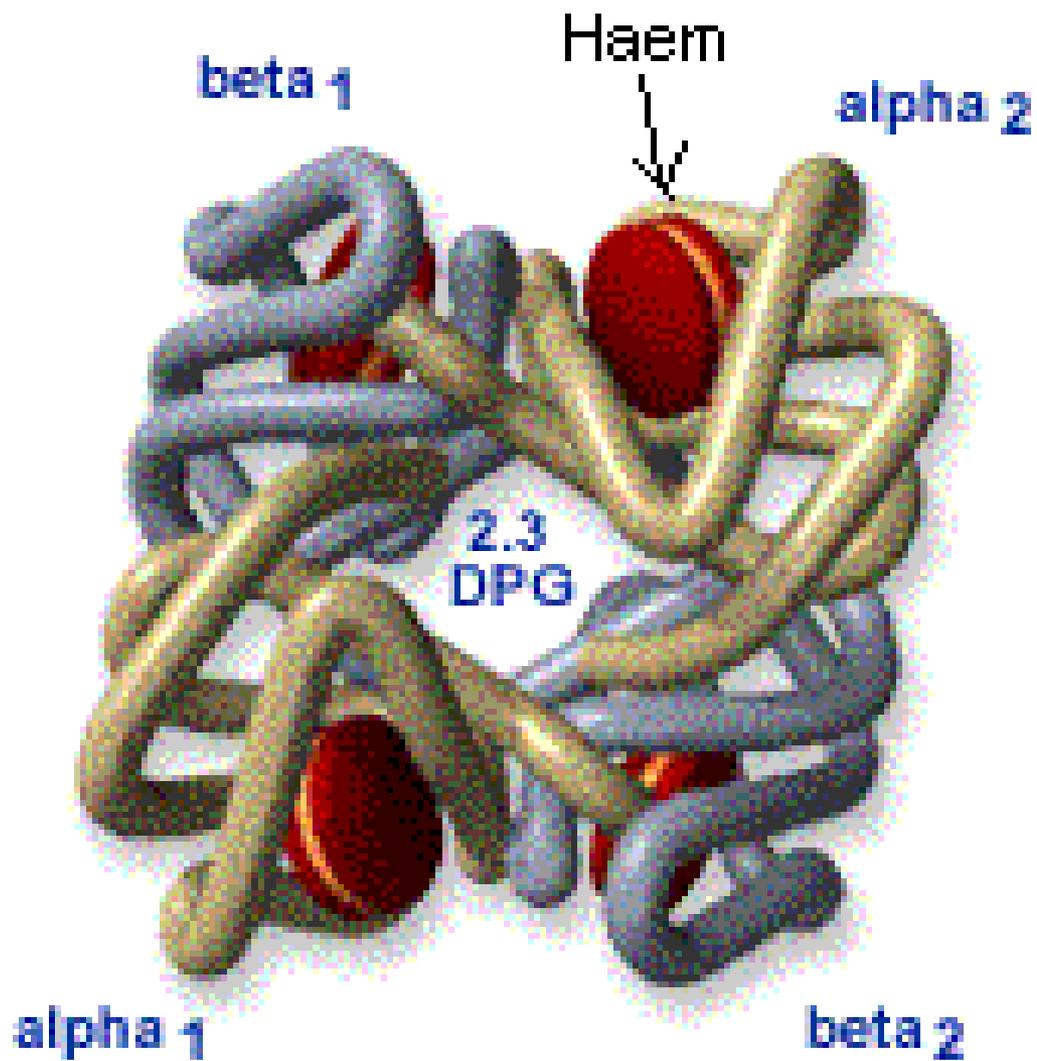
خضاب الدم Hemoglobin

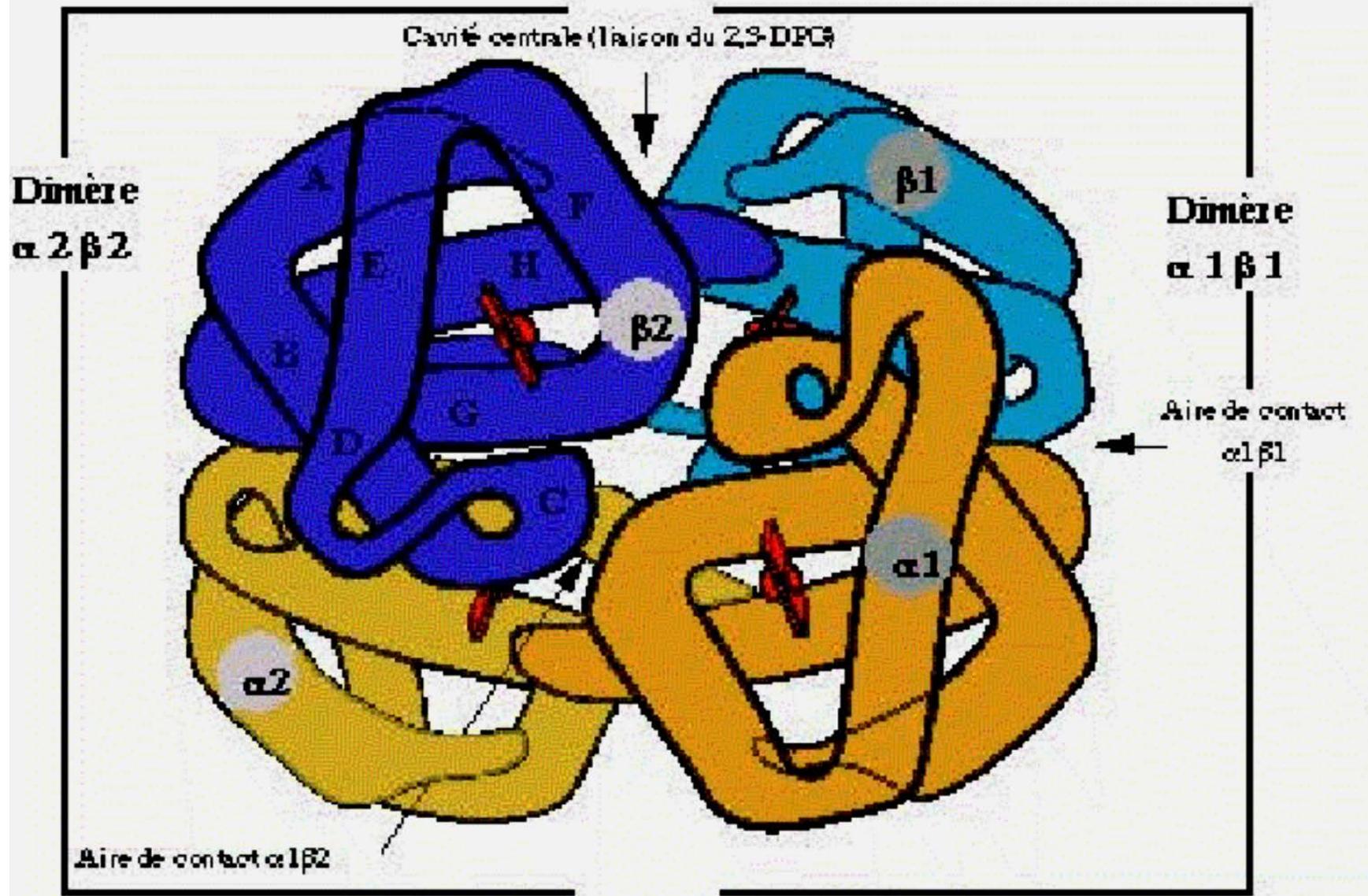
ينقل CO_2 ، O_2 و يكون ٩٠% تقريباً من الوزن الجاف للكريات الحمر.
يتكون من سلسلتي α و سلسلتي β .

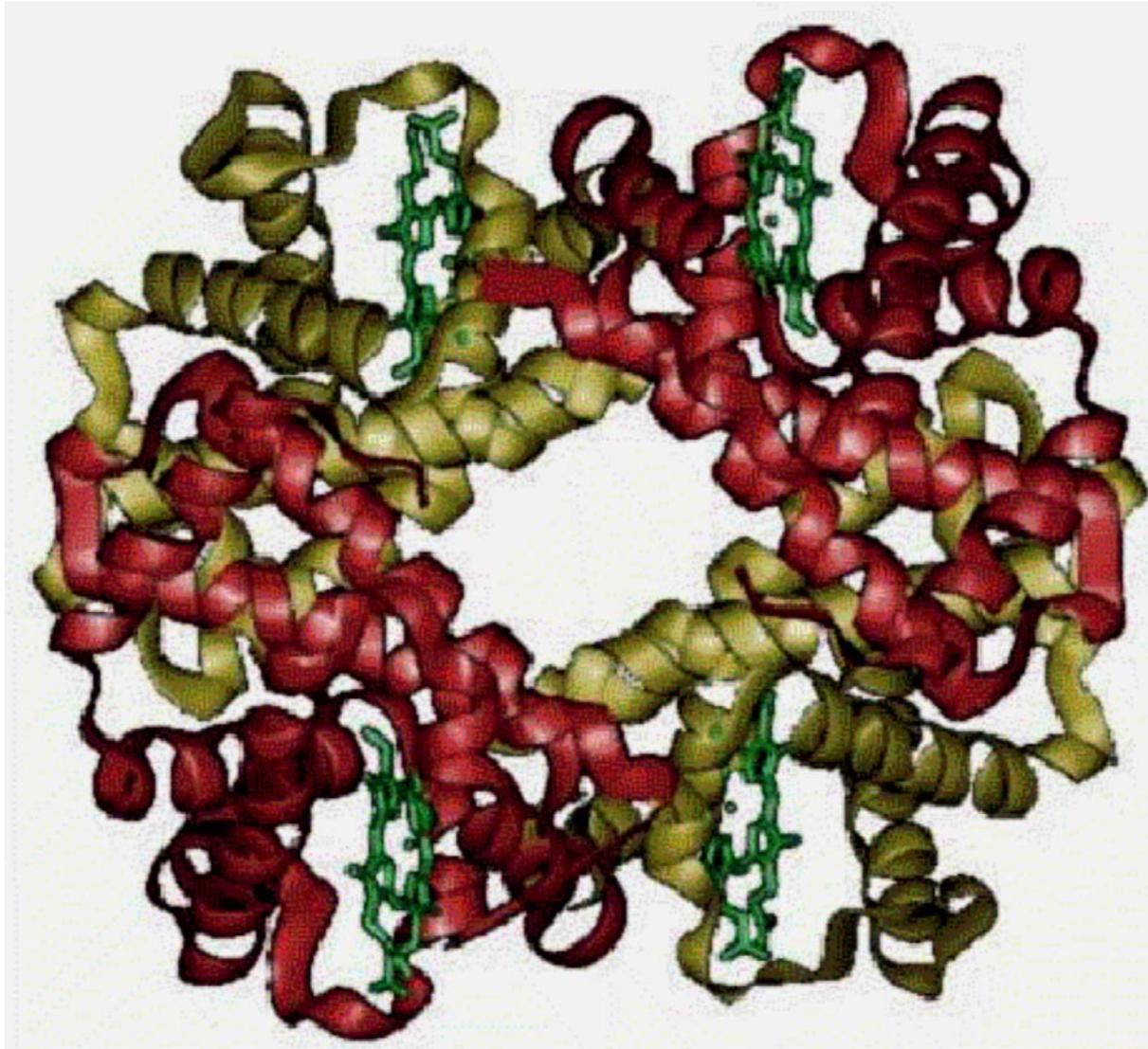
٨٧ في السلسلة α

٩٢ في السلسلة β









بنية الهيموغلوبين

CO₂- يرتبط مع الحديد بقوة أكبر بـ ٥٠٠ مرة من ارتباط O₂ معطياً معقداً

(هيموغلوبين CO) خاملاً **carboxy hemoglobin**.
خضاب الدم **Hemoglobine**

- مواد مؤكسدة (غير الأوكسجين)
- دواء (سلفا)
- نقص الإنزيمات المرجعة (G6PD)

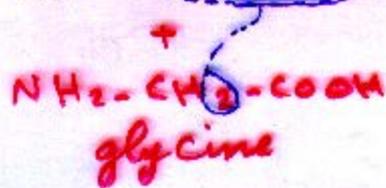
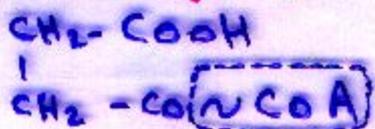


ميتهيموغلوبين **methhemoglobine**

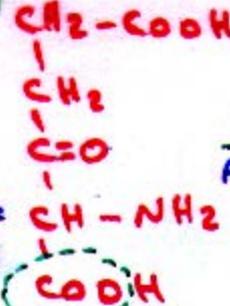
- Fe³⁺ ميتهيموغلوبين **methhemoglobine** (غير قادر على ربط الأوكسجين).
- غلوتاتيون ريدوكتاز (Fe²⁺ → Fe³⁺).
- CO يرتبط مع الحديد أكبر بـ ١٠٠٠ مرة من O₂ معطياً معقداً خاملاً **(carboxyhemoglobin)**.

الإنشاء الحيوي للهيموغلوبين

Succinyl CoA



COA-SH

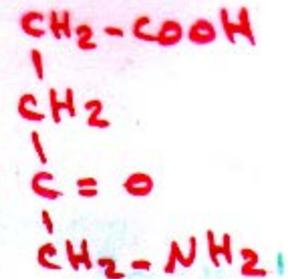


Amino Levulinic Synthetase

α amino β keto adipic acid

CO₂

Amino Levulinic Synthetase

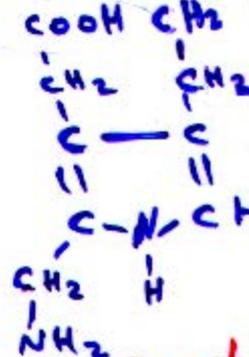


δ Amino Levulinic acid

* (ΔALA) نقصان جزئيه

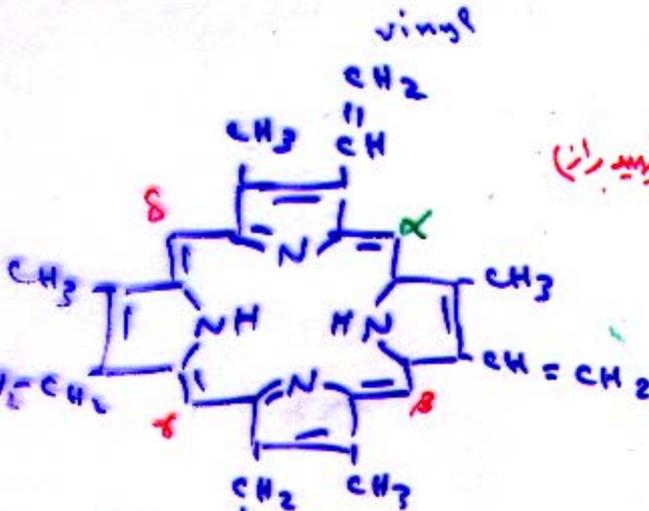
دلتا أمينو ليفولينيك (دلتا أمينو ليفولينيك وديبيراز)

(تنشط بالرصاص Pb⁺⁺)



porphobilinogen
بورفو بيلينوجين

تضاعف جزئيات

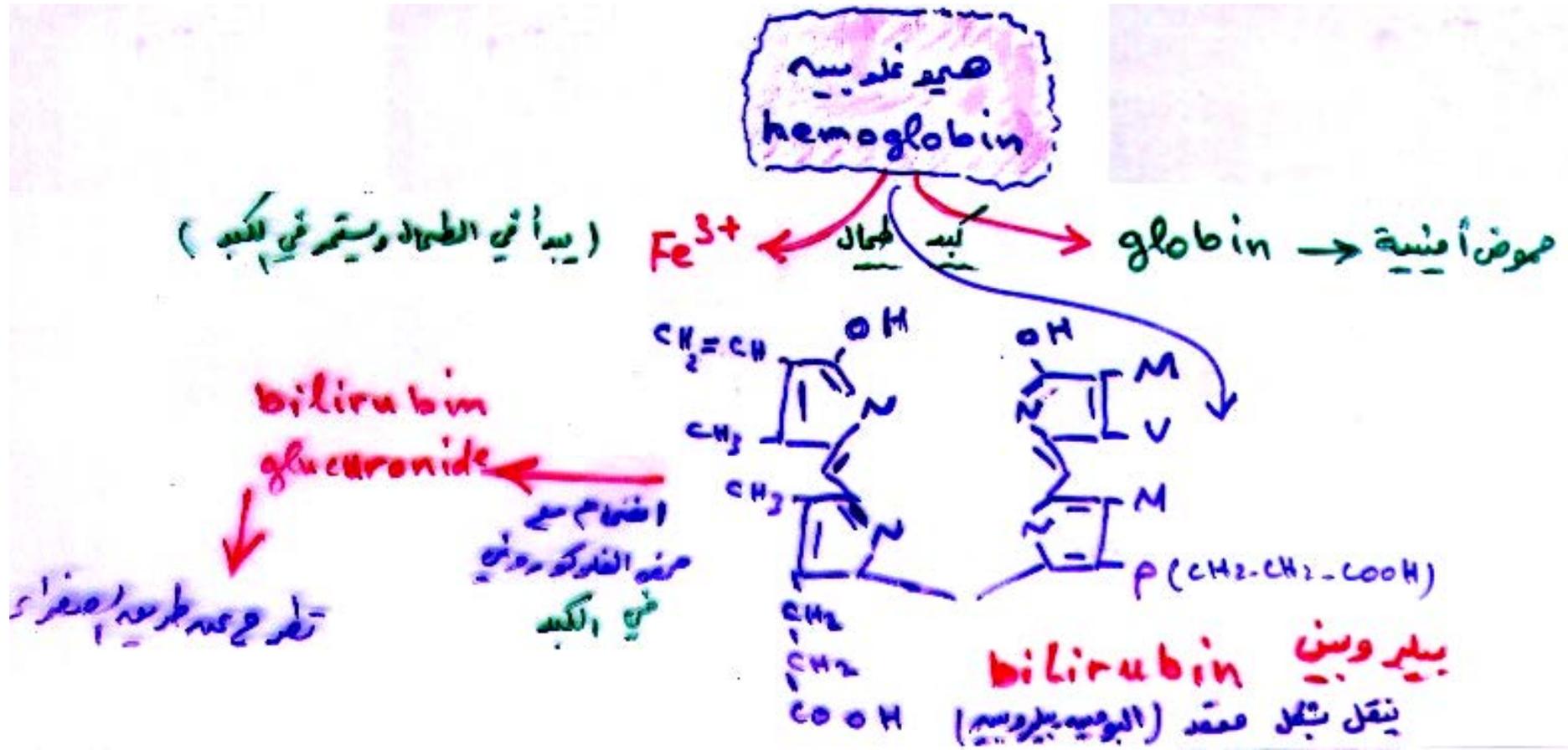


Propionic
 $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

Protoporphyrin
بروتو بورفيرين



تقويض الهيموغلوبين



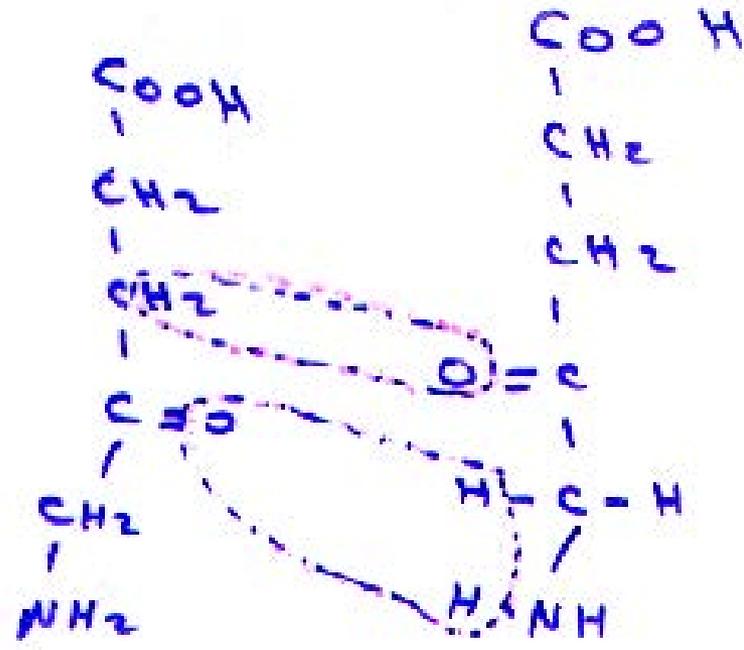
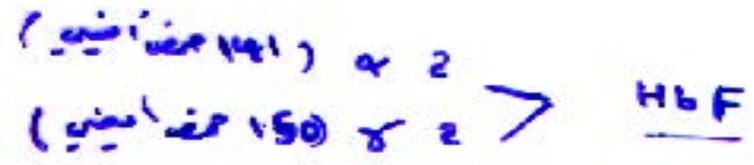
بعض الأمراض المرتبطة ببنية الهيموغلوبين

sickle cell anemia
(فقر دم منجلي)



ناقل فعال للأوكسجين
ويعبر CO₂ بسرعة

السلطة α 141
السلطة β 6 (سلو) 146



ازدواج جزيئتين من ΔALA

أنواع اليرقانات

١ - يرقانات انحلاية:

نقل دم ذو زمرة مخالفة، فوال، لدغ العقارب، سموم الافاعي، انحلال دموي ولادي معطياً معقد البومين - بيلروبين لا يمر إلى البول (pH البول حمضي).
زيادة البيلروبين الحر: تشاهد أملاح صفراوية (يوروبيلينوجين، يوروبيلين) في البول.

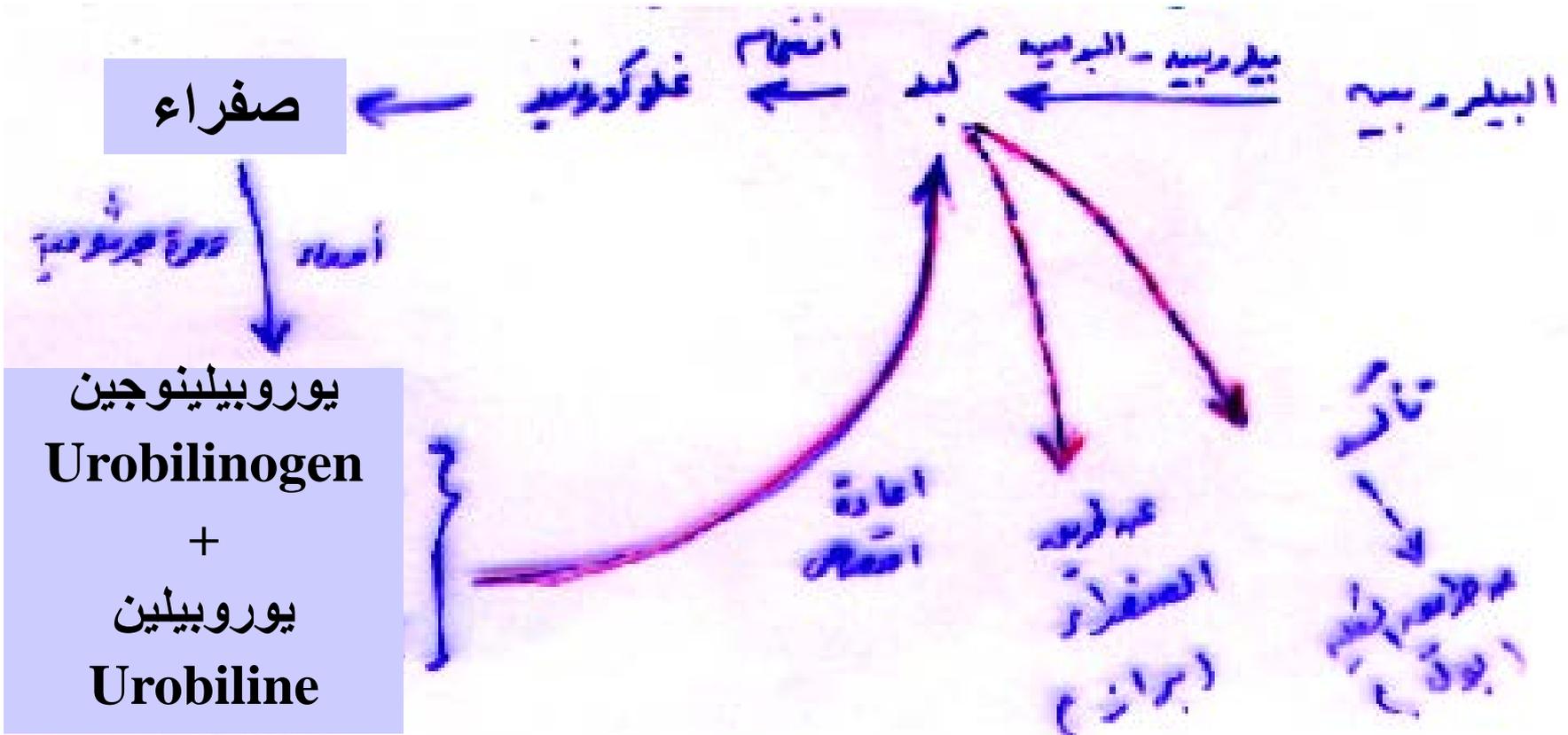
٢ - يرقانات انسدادية:

انسداد القناة الصفراوية (حصيات مرارية - سرطان رأس البنكرياس)
زيادة البيلروبين المنضم (ذواب في الماء) فهو يطرح في البول، لا تشاهد الأملاح الصفراوية في البول.

٣ - يرقانات خمجية:

التهاب الكبد الفيروسي (A، B).
ارتفاع البيلروبين المنضم وغير المنضم.

إفراغ البيلروبين



● تعيين البنية ثلاثية الأبعاد للبروتينات

يجري تعيين البنية ثلاثية الأبعاد للبروتينات بواسطة:

- مَبْحَثُ البَلُورَاتِ بالأشعة السينية x-ray crystallography

- الرنينُ النَّوَوِيُّ المَغْنَطِيسِيُّ NMR.

- مَبْحَثُ البَلُورَاتِ بالأشعة السينية x-ray crystallography

كانت بنية الميوغلوبين من أوائل بنى البروتين ثلاثية الأبعاد التي جرى تعيينها.

أعقب ذلك تعيين آلاف البنى البروتينية ثلاثية الأبعاد باستخدام مَبْحَثُ البَلُورَاتِ

بالأشعة السينية x-ray crystallography. حيث يجري ترسيب البروتين تحت

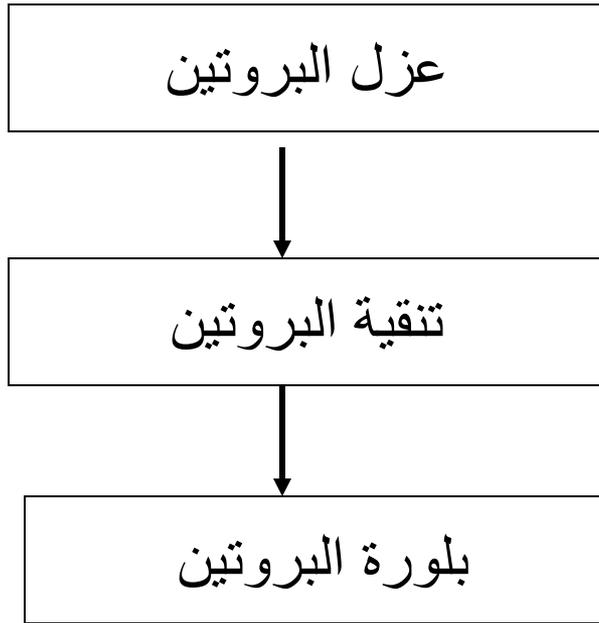
تلك الشروط التي تشكل بلُورَتِ منتظمة تسبب انعراج الأشعة السينية x-ray.

ويتحقق هذا بتعريض قطرات صغيرة من محلول البروتين إلى تولىفات مختلفة من pH والعوامل المرسبة مثل الأملاح والمحلات العضوية مثل عديد الإيثيلين غليكول polyethylene glycol. فيعاد بناء البنية ثلاثية الأبعاد للبروتين من بنيته الأولية باستخدام ذلك الطرز الذي يسبب انعراج حزم الأشعة السينية أحادية اللون.

في حين أن تطور المقدرة المتزايدة لأدوات تعتمد على الحاسوب قد خلصت إلى تحليل ميسر لمعقدات انعراج الأشعة السينية، فإن الإحصار الرئيسي الذي يبطل ذلك يبقى الحاجة إلى تقديم عينات ذات نقاوة عالية للبروتين الذي يجري بلورته.

مبحث البلورات بالأشعة السينية

X-ray crystallography



أشعة - X



بلورة



أطوار الأشعة المنعرجة

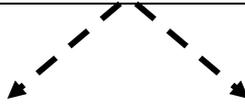


كثافة الكترونية



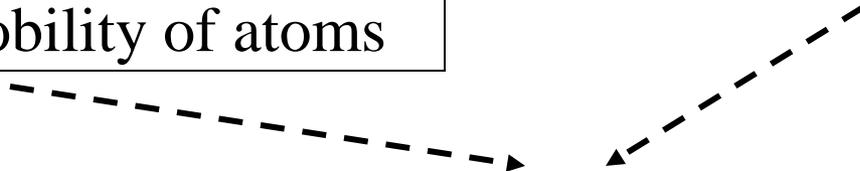
طرز البروتين

Phase determined



Experimental data:
Three dimensional coordinates
Relative mobility of atoms

Model built over it



**Refinement of the
model comparing
with empirical data**



Optimised protein structure

- الرنين النووي المغناطيسي (NMR) Nuclear Magnetic Resonance

Spectroscopy

هو متمم فعال لمبحث البلورات بالأشعة السينية. وهو يقيس الطاقة الكهربائية المغناطيسية التواترية الإشعاعية. وتشتمل النظائر المشعة في NMR فعال على الذرات ^1H ، ^{13}C ، ^{15}N ، ^{31}P .

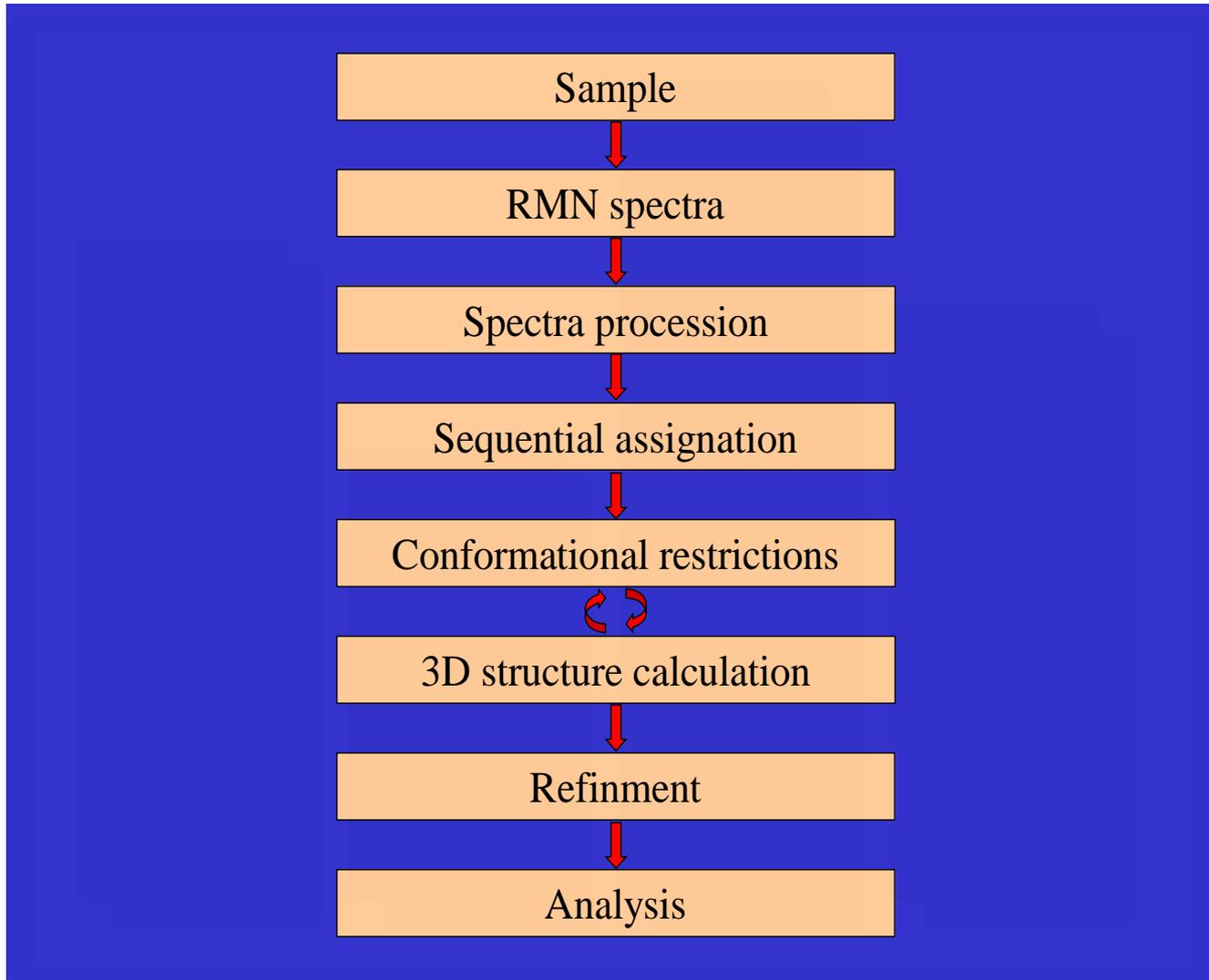
يكون التواتر، أو الانزياح الكيميائي، الذي تمتص النوى الطاقة عنده، مرهوناً بكل من المجموعات الوظيفية المتوضعة عنده وبالقرب من نوى NMR- فعالة أخرى.

ويسمح المقياس الطيفي NMR ثنائي الأبعاد بتحديد بنية ثلاثية الأبعاد للبروتين بواسطة بتعيين قرب هذه النوى الواحدة من الأخرى.

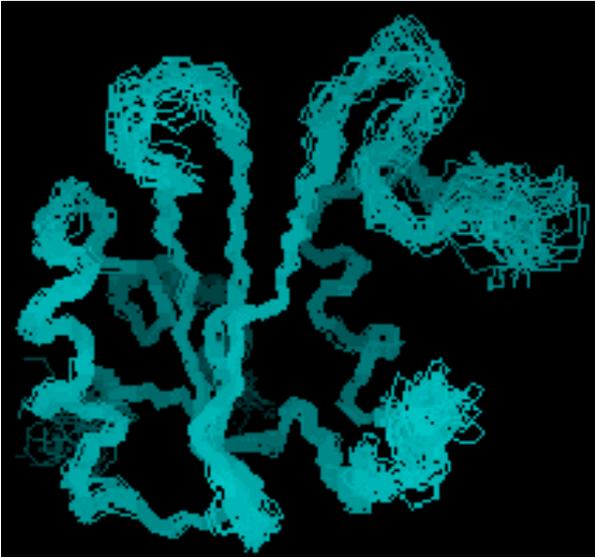
يحل NMR البروتينات في وسط مائي، دون الحاجة إلى البلورة، وبذلك يمكن ملاحظة التبدلات في الهيئة.

فقط طيوف البروتينات صغيرة الوزن الجزيئي ($\geq 20 \text{ kDa}$) يمكن تحليلها بهذه الطريقة.

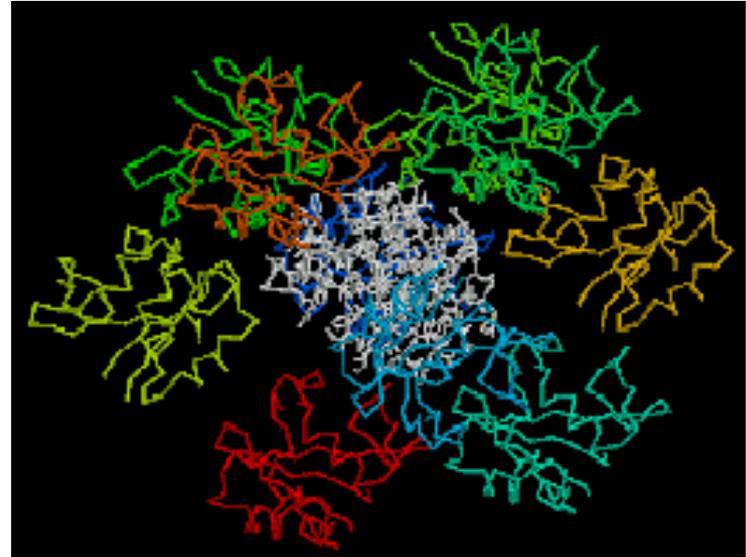
Nuclear Magnetic Resonance



NMR vs. X-ray crystallography



NMR models



An X-Ray liquid crystal

Experimental approaches to protein structure

[1] X-ray crystallography

- Used to determine 80% of structures
- Requires high protein concentration
- Requires crystals
- Able to trace amino acid side chains
- Earliest structure solved was myoglobin

[2] NMR

- Magnetic field applied to proteins in solution
- Largest structures: 350 amino acids (40 kD)
- Does not require crystallization

الأحياء الخلوية وتطوي البروتين

Cell compartments and folding

- **eukaryotes** حقيقيات النوى
 - *cytosol* protein synthesis, folding/assembly
 - *extracellular* proteins are exported in folded form
 - *mitochondria* limited protein synthesis; energy production
 - *chloroplasts* limited protein synthesis; light harvesting
 - *endoplasmic reticulum*..... import of unfolded proteins; protein processing
 - *peroxisome* import of folded proteins; anab./catab. pathways
 - *nucleus* import of folded proteins
 - *lysosome*..... import of unfolded proteins; degradation

الأحياء الخلوية وتطوي البروتين

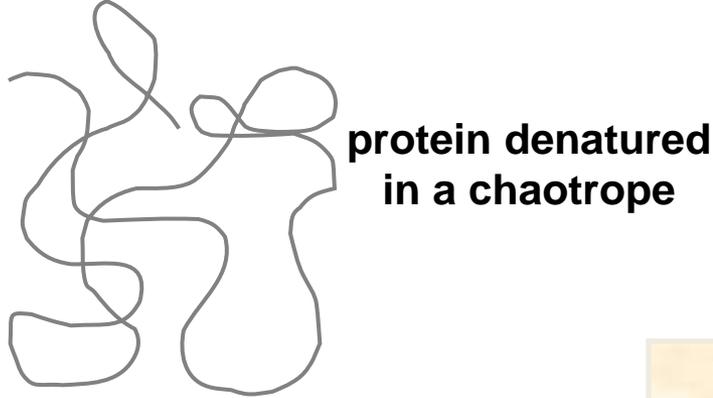
Cell compartments and folding

- **bacteria** الجراثيم
 - *cytosol*protein synthesis, etc.
 - *periplasm*import and folding of periplasmic proteins
 - *extracellular*proteins are exported
- **archaea** البدائيات
 - *cytosol*protein synthesis, etc.
 - *extracellular*proteins are exported

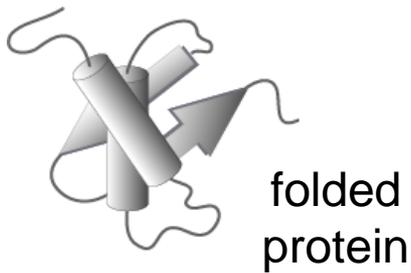
التطوي في المختبر والتطوي في الأحياء

Folding *in vitro* vs. *in vivo*

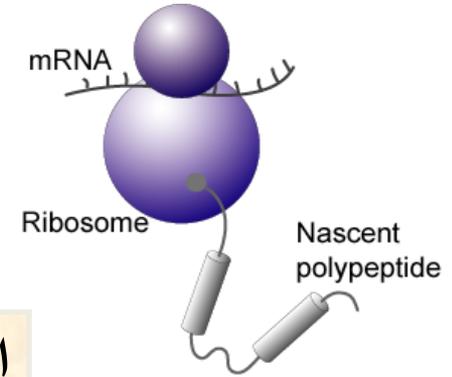
في المختبر *in vitro*



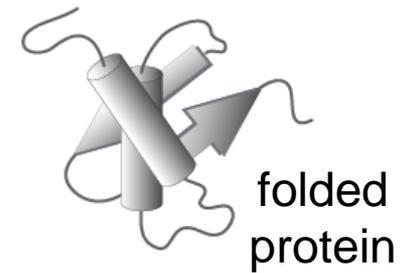
folding by dilution
in buffer



في الأحياء *in vivo*



folding



الفروقات:

١. أحدهما يملك معلومات مباشرة للتطوي؛ والآخر يقدمها بشكل تدريجي.

٢. البيئة الخلوية مختلفة جداً (مزدهمة أكثر).

Solution: molecular chaperones

- in the late 1970' s, the term *molecular chaperone* was coined to describe the properties of nucleoplasmin: **Nucleoplasmin prevents incorrect interactions between histones and DNA**

Laskey, RA, **Honda, BM**, Mills, AD, and Finch, JT (1978). Nucleosomes are assembled by an acidic protein which binds histones and transfers them to DNA. *Nature* **275**, 416-420.

- in the late 1980' s, the term molecular chaperone was used more broadly by John Ellis to describe the roles of various cellular proteins in protein folding and assembly

Molecular chaperones:

general concepts

Requirements for a protein to be considered a chaperone:

- (1) interacts with and stabilizes non-native forms of protein(s)
 - technically also: folded forms that adopt different protein conformations
- (2) not part of the final assembly of protein(s)

Functions of a chaperone:

“classical”

- assist folding and assembly

more recent

- modulation of conformation
- transport
- disaggregation of protein aggregates
- unfolding of proteins

self-assembly refers to the folding of the polypeptide, as well as to its assembly into *functional* homo- or hetero-oligomeric structures.



الإشياء الحيوي لبعض الأحماض الأمينية

- **ESSENTIAL AMINO ACIDS**

الأحماض الأمينية الأساسية

*ARGININE

METHIONINE

HISTIDINE

PHENYLALANINE

ISOLEUCINE

THREONINE

LEUCINE

TRYPTOPHAN

LYSINE

VALINE

- **ملاحظة NOTE**

- الأرجينين أساسي وضروري لدى الرضع والأطفال

- معظم الأرجينين المصطنع ← أورنيثين ويوريا عن طريق حلقة اليوريا

Urea Cycle

- **NONESSENTIAL AMINO ACIDS** الأحماض الأمينية غير الأساسية

ALANINE

GLUTAMINE

ASPARAGINE

GLYCINE

ASPARTATE

PROLINE

*CYSTEINE

SERINE

GLUTAMATE

*TYROSINE

- **ملاحظة**

- السيستئين يأخذ كبريته من الميثيونين.
- التيروسين هو فينيل ألانين مدخل إليه هيدروكسيل، لذلك فهو لا يعد في الحقيقة غير أساسي.

- الأحماض الأمينية جميعها تصطنع من وسائط استقلابية شائعة
COMMON METABOLIC INTERMEDIATES

- **غير الأساسية NON-ESSENTIAL**

- من نقل أمين الأحماض الكيتونية ألفا α -KETOACIDS الذي يكون متوفراً كوسائط شائعة.

- **الأساسية ESSENTIAL**

- أحماضها الكيتونية ألفا لا تكون وسائط شائعة (الإنزيمات المطلوبة لتشكيلها تكون ناقصة).

لذلك فإن نقل الأمين ليس خياراً.

- إلا أنها تكون موجودة في سبل شائعة للأحياء الدقيقة والنباتات.

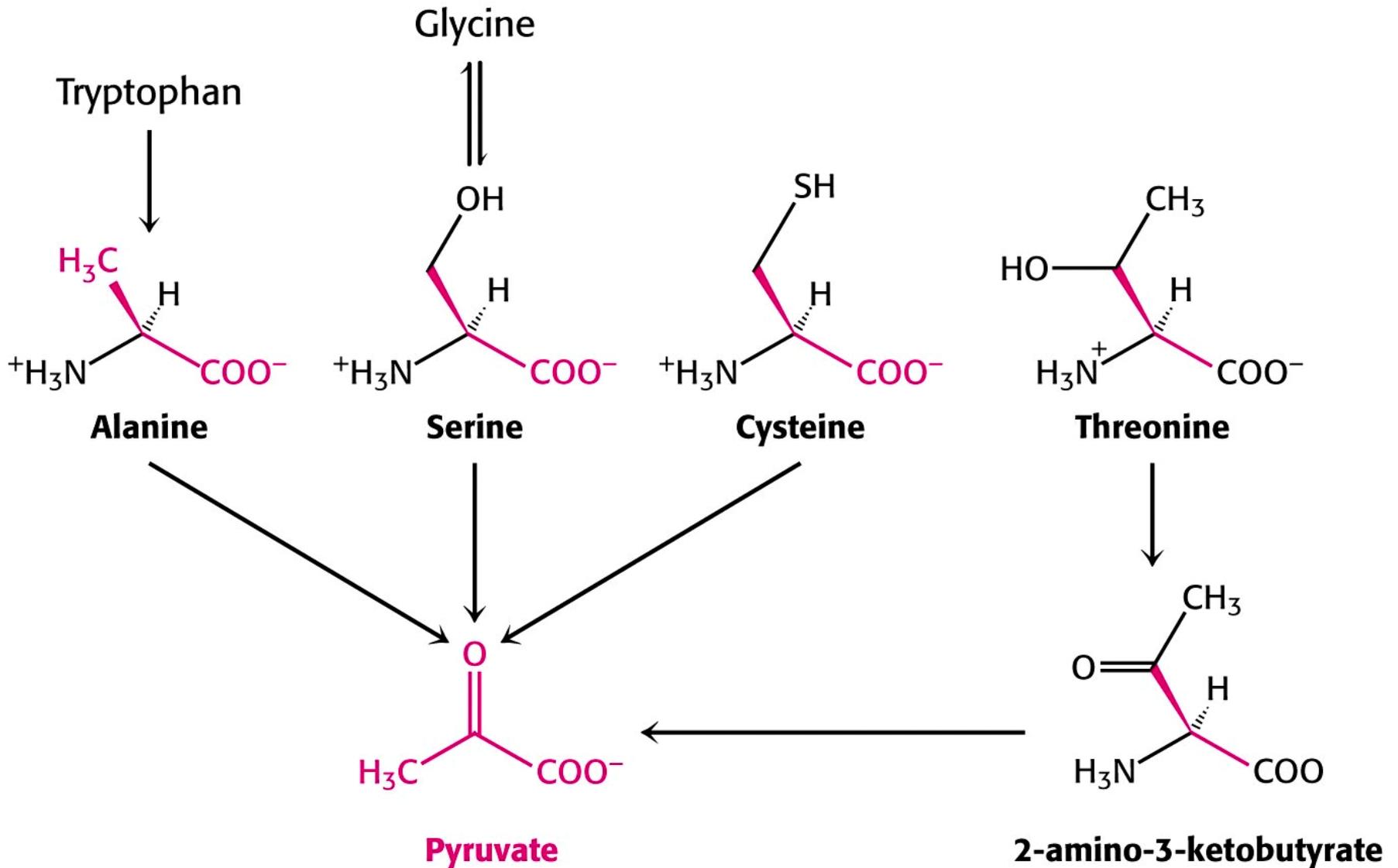
اصطناع الأحماض الأمينية غير الأساسية

SYNTHESIS OF NON-ESSENTIAL AMINO ACIDS

- تصطنع جميعها (عدا التيروسين) من وسائط شائعة في الخلية وهي:

- بيروفات PYRUVATE
- أوكزالوأسيتات OXALOACETATE
- ألفا-كيتو غلوتارات α -KETOGLUTARATE
- ٣- فسفو غليسيرات 3-PHOSPHOGLYCERATE

Pyruvate as an Entry Point into Metabolism



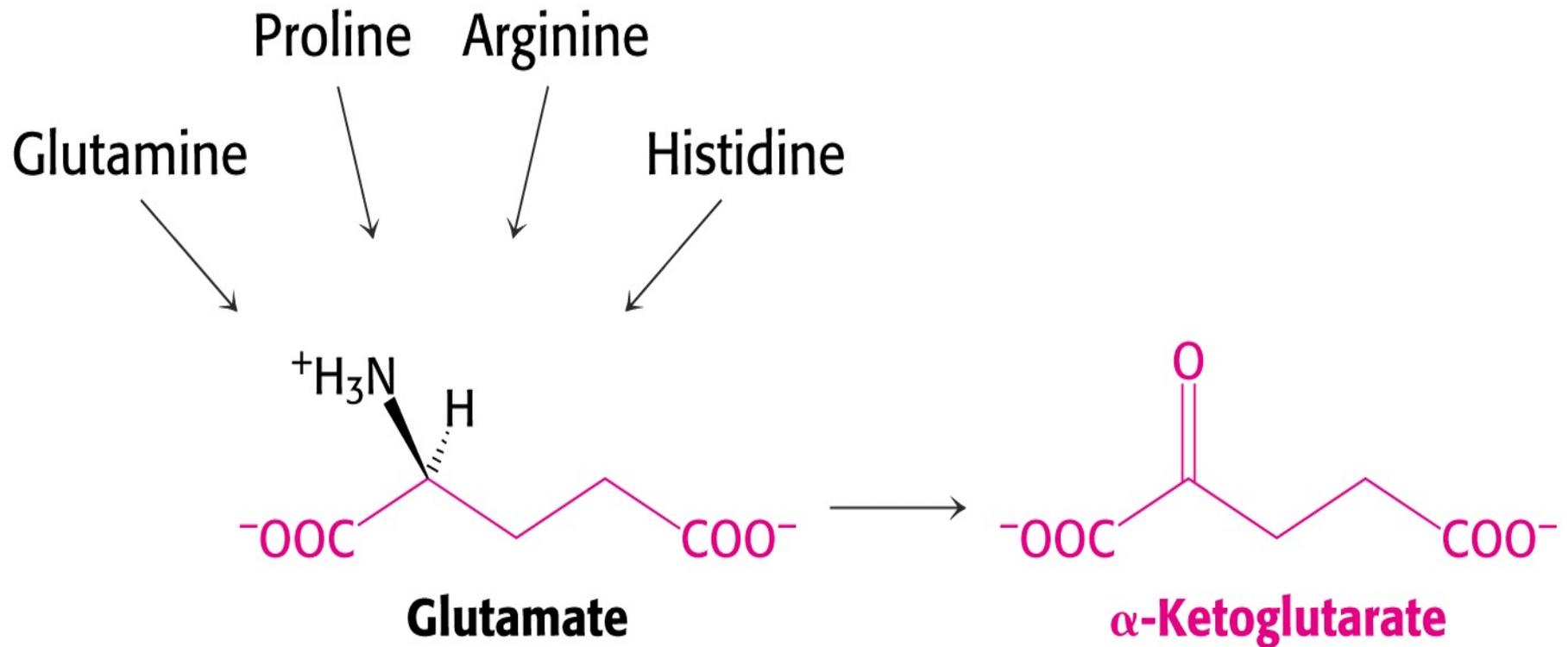
Oxaloacetate as an Entry Point into Metabolism

Aspartate and asparagine are converted into oxaloacetate

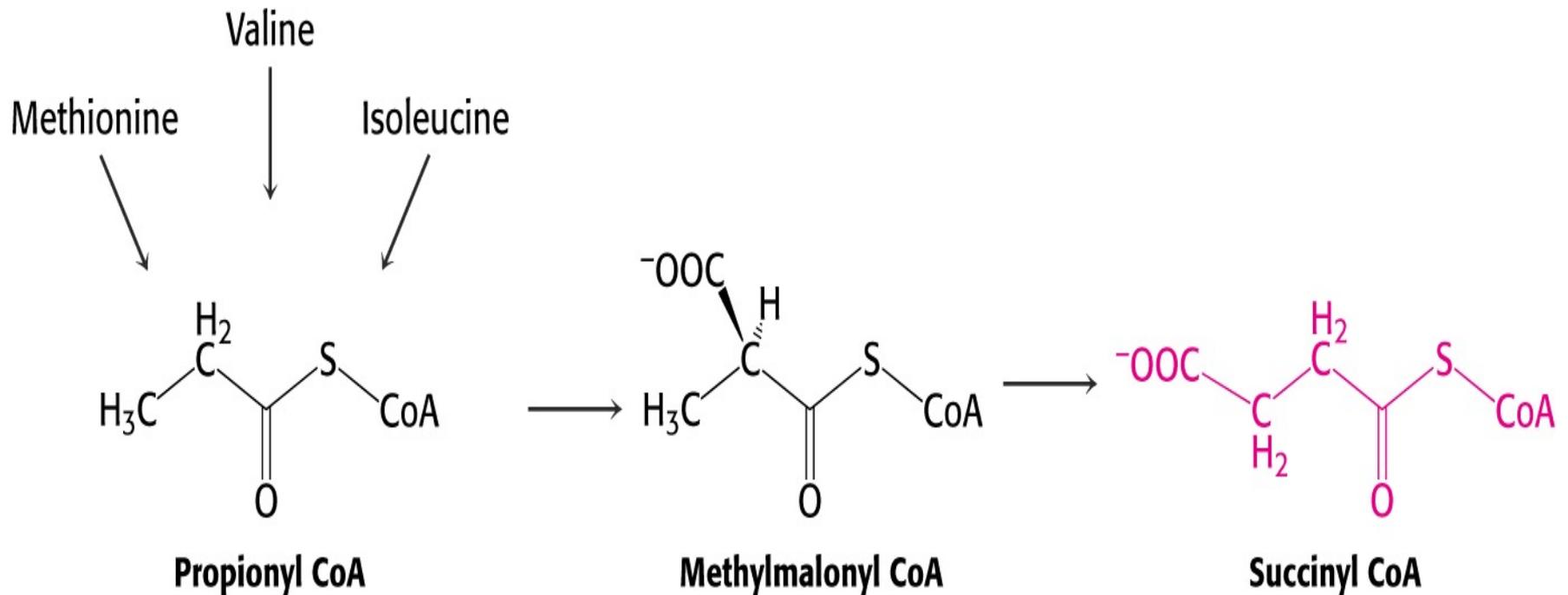


Asparagine is hydrolyzed to NH_4^+ and aspartate, which is then transaminated.

α -Ketoglutarate as an Entry Point into Metabolism



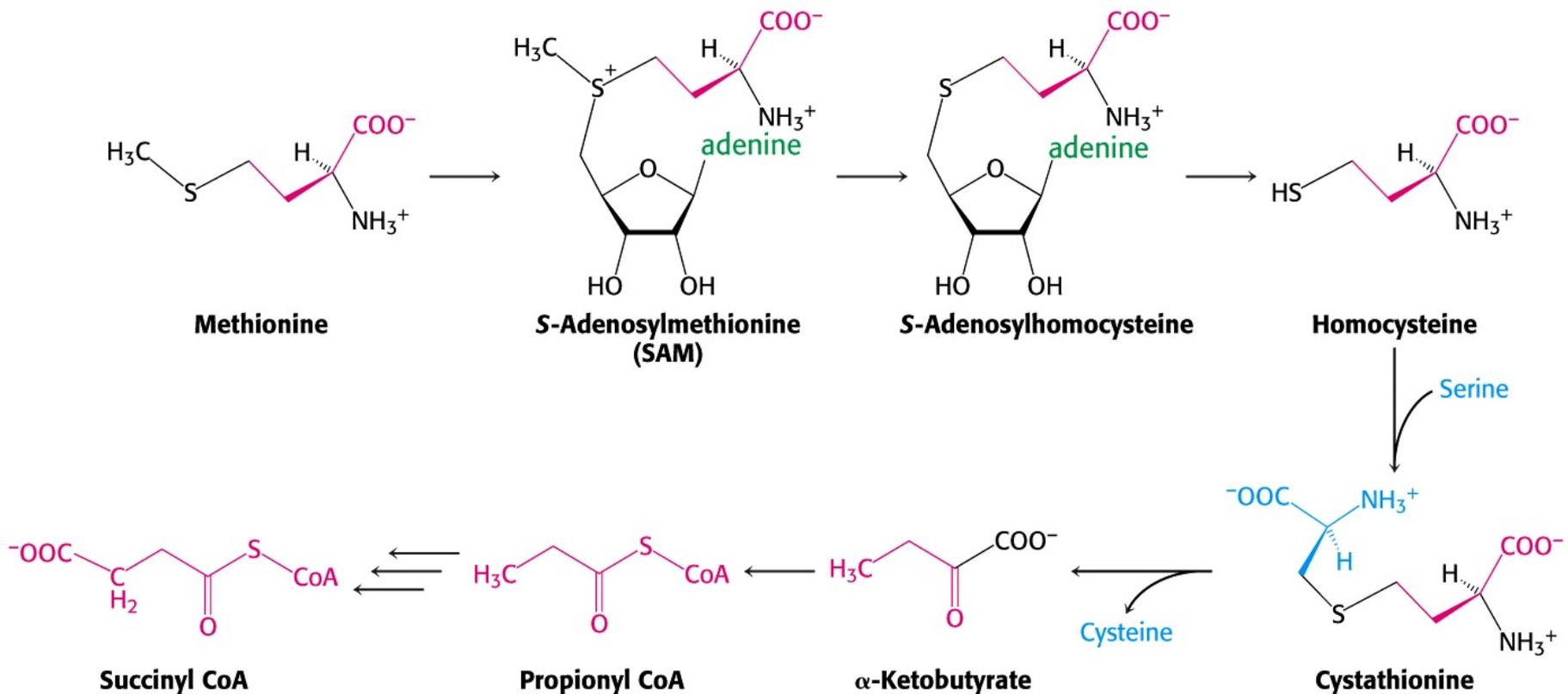
Succinyl Coenzyme A Is a Point of Entry for Several Nonpolar Amino Acids



Methionine Degradation

S-adenosylmethionine (*SAM*) - a common methyl donor in the cell

Homocysteine promotes the development of vascular diseases and atherosclerosis

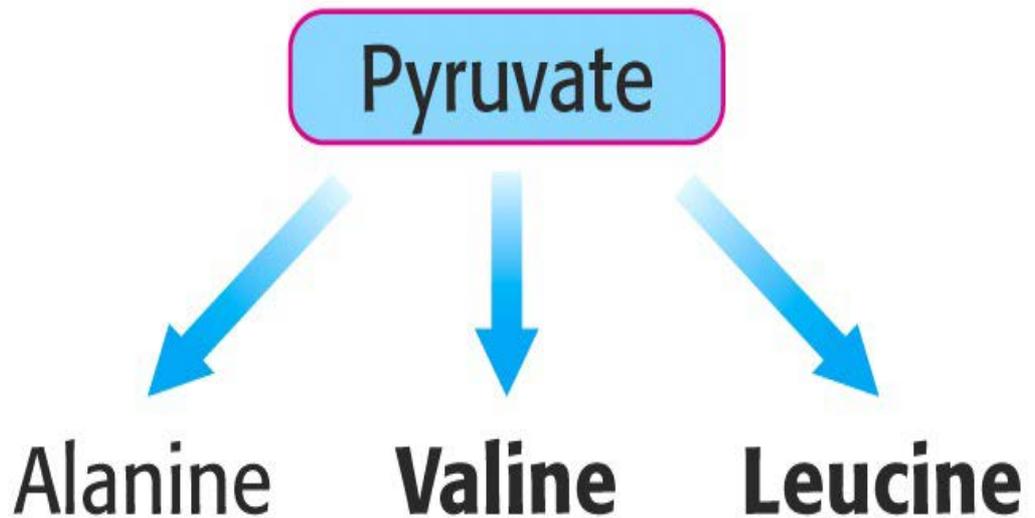


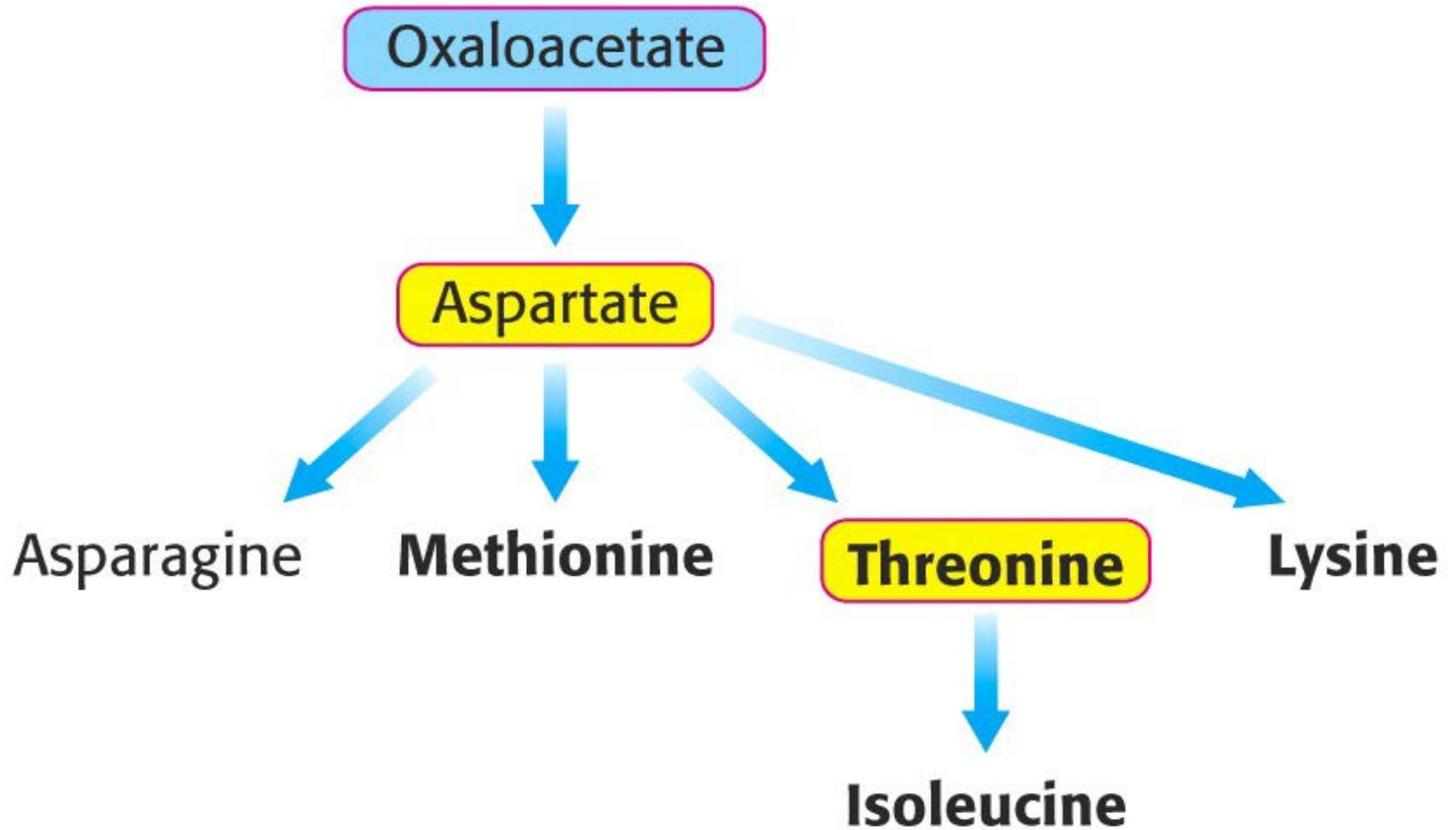
The pathways for the biosynthesis of amino acids are *diverse*

Common feature: *carbon skeletons come from intermediates of*

- *glycolysis,*
- *pentose phosphate pathway,*
- *citric acid cycle.*

All amino acids are grouped into **families** according to the intermediates that they are made from





Phosphoenolpyruvate
+
Erythrose 4-phosphate

```
graph TD; A[Phosphoenolpyruvate + Erythrose 4-phosphate] --> B[Phenylalanine]; A --> C[Tyrosine]; A --> D[Tryptophan]; B --> E[Tyrosine]
```

Phenylalanine

Tyrosine

Tryptophan

Tyrosine

α -Ketoglutarate

```
graph TD; A[α-Ketoglutarate] --> B[Glutamate]; B --> C[Glutamine]; B --> D[Proline]; B --> E[Arginine];
```

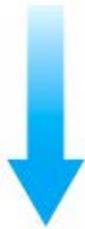
Glutamate

Glutamine

Proline

Arginine

3-Phosphoglycerate



Serine



Cysteine



Glycine

Ribose 5-phosphate



Histidine

□ تفاعلات نقل الأمين **TRANSAMINATION REACTIONS**: خطوة واحدة

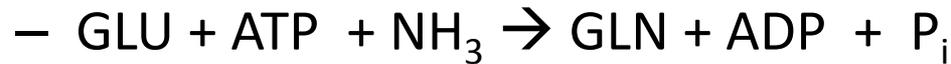
- $\text{PYRUVATE} + \text{AA} \rightarrow \text{ALANINE} + \alpha\text{-KETOACID}$
- $\text{OXALOACETATE} + \text{AA} \rightarrow \text{ASPARTATE} + \alpha\text{-KETOACID}$
- $\alpha\text{-KETOGLUTARATE} + \text{AA} \rightarrow \text{GLUTAMATE} + \alpha\text{-KETOACID}$

□ ناقلات الأمين **TRANSAMINASES**: توازن مجموعات الأمينو التي تتطلب بيريدوكسال فسفات (PLP) PYRIDOXAL PHOSPHATE

- الأحماض الأمينية جميعها، عدا الليزين، يمكنها أن تنتقل مجموعات أمينو
- معظم ناقلات الأمين تولد غلوتامات أو أسبارتات

- تشكل الأמיד المعتمد على ATP لحمض الأسبارتيك ASP وحمض الغلوتاميك GLU

← - الأسباراجين ASN والغلوتامين GLN.



- إنزيم GLUTAMINE SYNTHETASE

- NH_3 سام ؛ يكون مخزناً كغلوتامين

- الغلوتامين يعطي مجموعات أمينو في العديد من التفاعلات



- إنزيم ASPARAGINE SYNTHETASE

□ يكون استقلاب النروجين مراقباً بواسطة تنظيم الـ GLUTAMINE SYNTHETASE

- في الثدييات، تُفَعّل الـ GLN SYNTHETASES بواسطة α -KG
- زيادة الأحماض الأمينية AAs منقولة الأمين إلى الغلوتامات

□ نزع الأمين التأكسدي للغلوتامات $\leftarrow \text{NH}_3 + \alpha\text{-KG}$

□ $\text{NH}_3 \leftarrow$ يوريا UREA أو غلوتامين GLN (تخزين)

□ $\uparrow \alpha\text{-KG}$ هي الإشارة التي تُفَعّل الغلوتامين سينثيتاز GLN SYNTHETASE

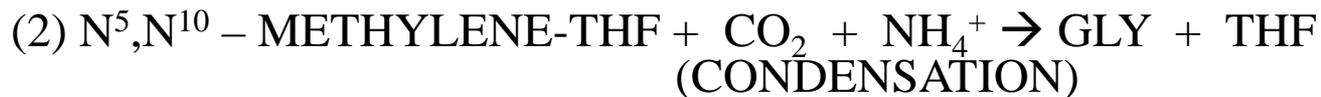
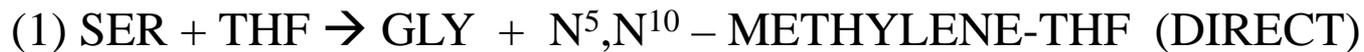
SCHIFF BASE: AMINE + (ALDEHYDE OR KETONE) \rightarrow IMINE
(CONTAINS A C=N BOND)

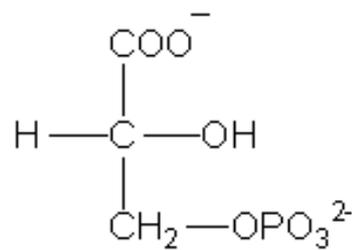
- يُشتق كلاً من البرولين PRO والأورنيثين ORNITHINE والأرجينين ARG من الغلوتامات **GLUTAMATE**.

- **3-PHOSPHOGLYCERATE** هي طليعة لـ السيرين SER (سبيل يتألف من ثلاث خطوات)

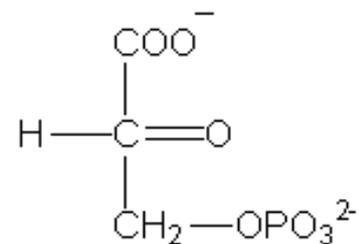
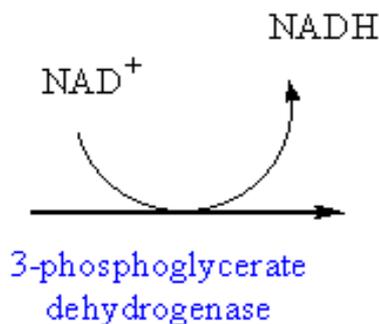


- الغليسين (بطريقتين مختلفتين)

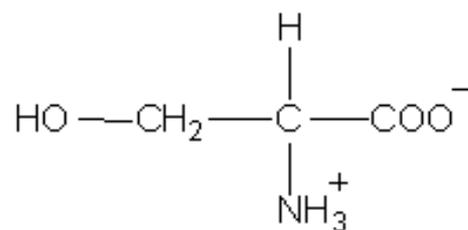




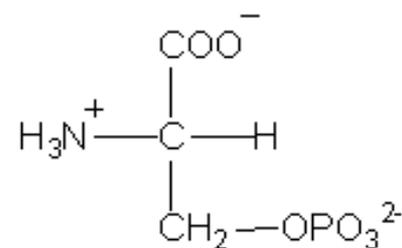
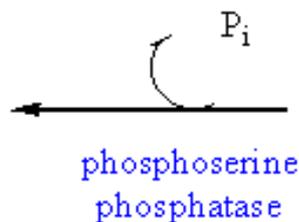
3-phosphoglycerate



3-phosphohydroxypyruvate



Serine



3-phosphoserine

• تشكل السيستئين CYSTEINE

← سيرين SER + هوموسيستئين HOMOCYSTEINE
سيستاتيونين CYSTATHIONINE

• الهوموسيستئين هو ناتج تحطم الميثيونين METHIONINE

← السيستاتيونين ألفا كيتوبوتيرات α -KETOBUTYRATE
+ سيستئين CYS

• ملاحظة NOTE: مجموعة - SH تأتي من الميثيونين MET

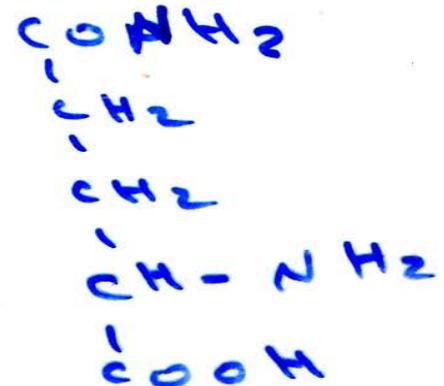
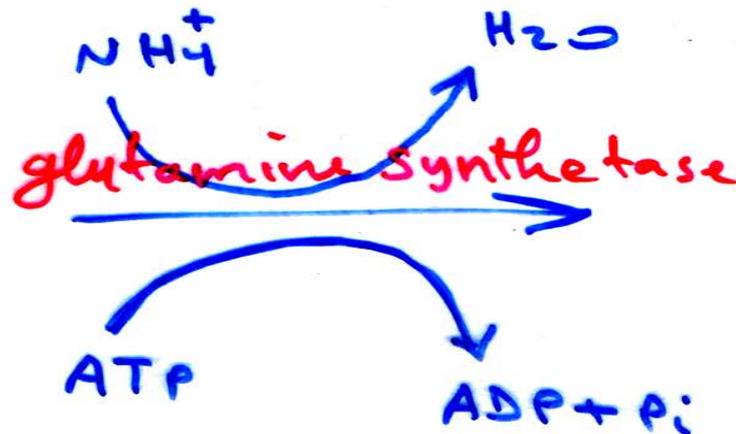
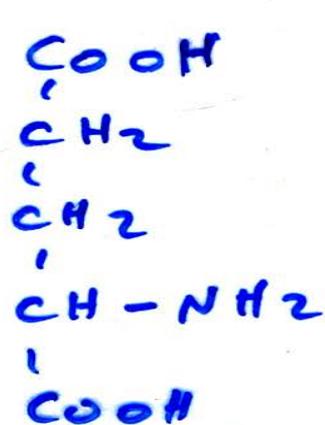
– لذلك فإن السيستئين في حقيقة الأمر الواقع هو حمض أميني أساسي.

الانشاء الحيوي لبعض الخوض الأضنية

1- الألوأنية: من فداد تفاعل نقل الأضنية الذي تبوسه إنزيم GPT (ALT).

2- مرض الفلوماحي: اعتباراً من كيوغلوأرات بوجود إنزيم غلوماتات دههيدروجيناز وتمامه NADH

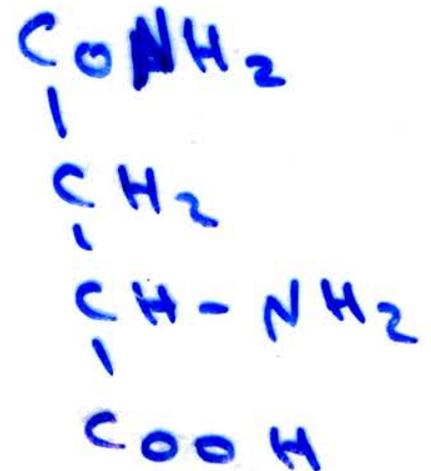
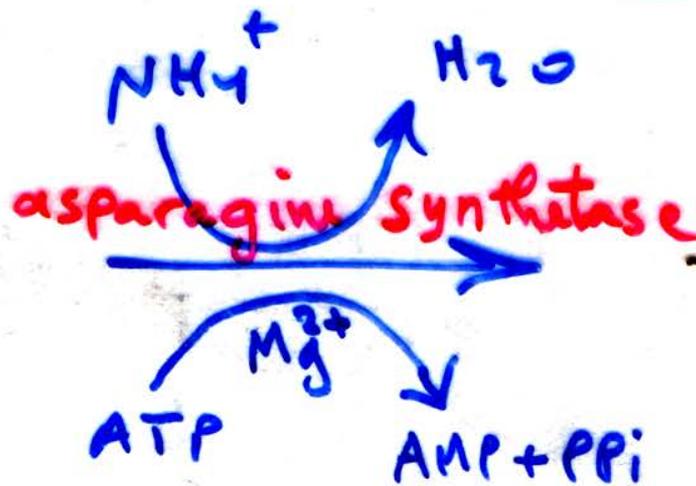
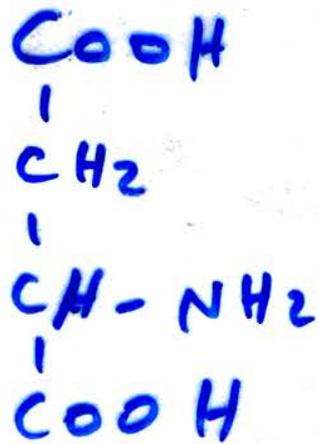
3- أضيد مرض الفلوماحي (إفلوماحي):



٤ - مرض الاسبارتي : من خلال تفاعل نقل الأصبه الذي

يتوسطه إنزيم Got (AST).

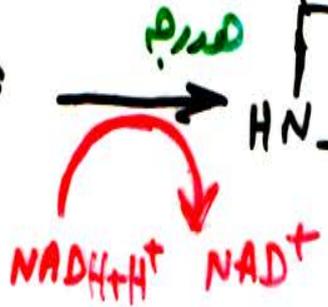
٥ - الاسباراجيه (اصبه المرض الاسبارتي) :

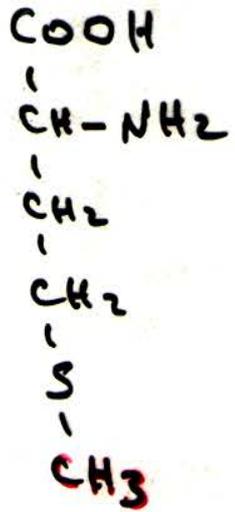


حمض البرولين : Proline



حمض الجلوتاميك

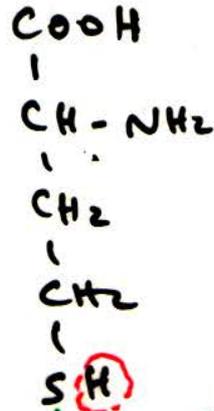




الميثيونين

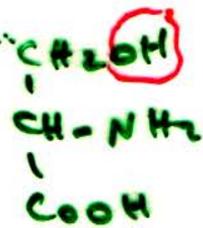


هوموسيسٲين



+

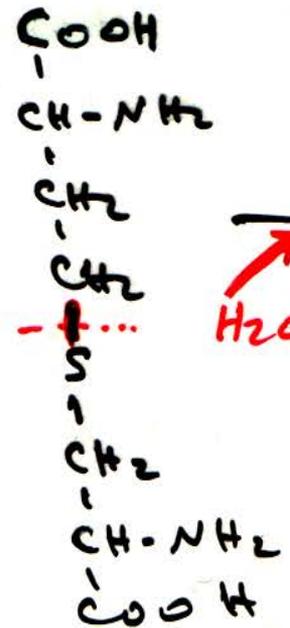
cysteine



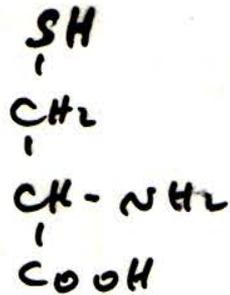
اليسٲين



اليسٲين - ٲ

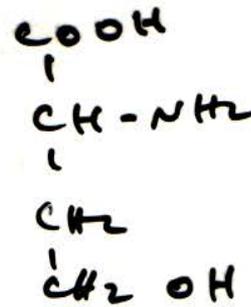


مركب وٲيسٲين
cystathionine



سيسٲين

+



هوموسيسٲين

الأحماض الأمينية التي تدخل في تركيب بعض المكونات

X. الغليسين

يدخل في تركيب الهيم heme، البورينات purine،

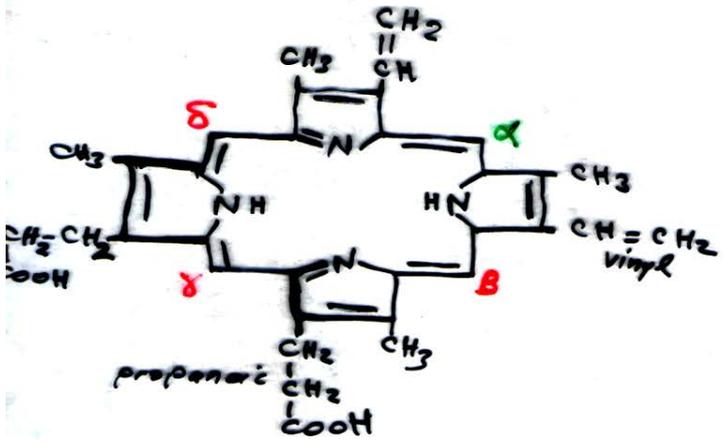
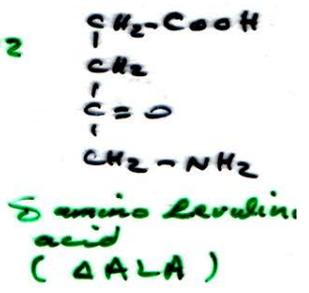
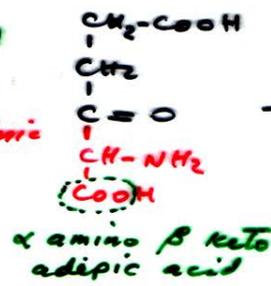
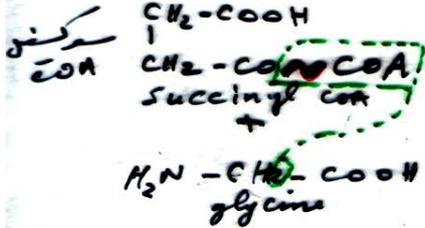
اصطناع الكرياتين creatin synthesis، اصطناع

الغلوتاميون.

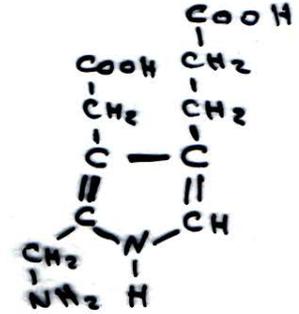
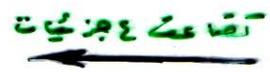
المركبات الأينية التي تدخل في تركيب بعض الحيوانات :

أما : الفلبين glycine

1- تركيب الفلبين Heme :



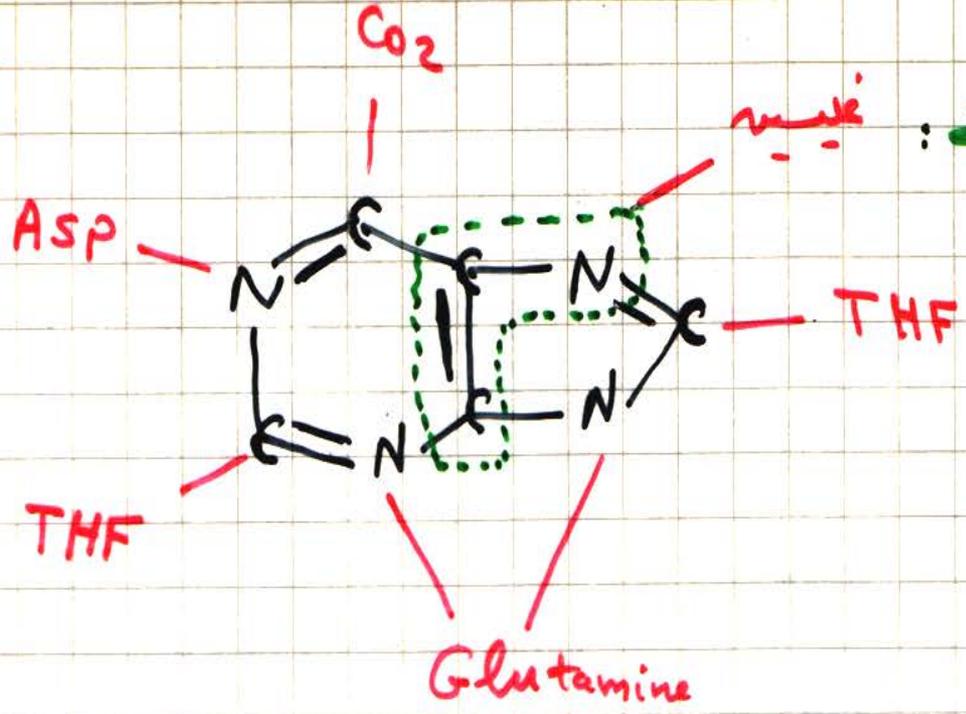
بروتو بورفيرين protoporphyrin



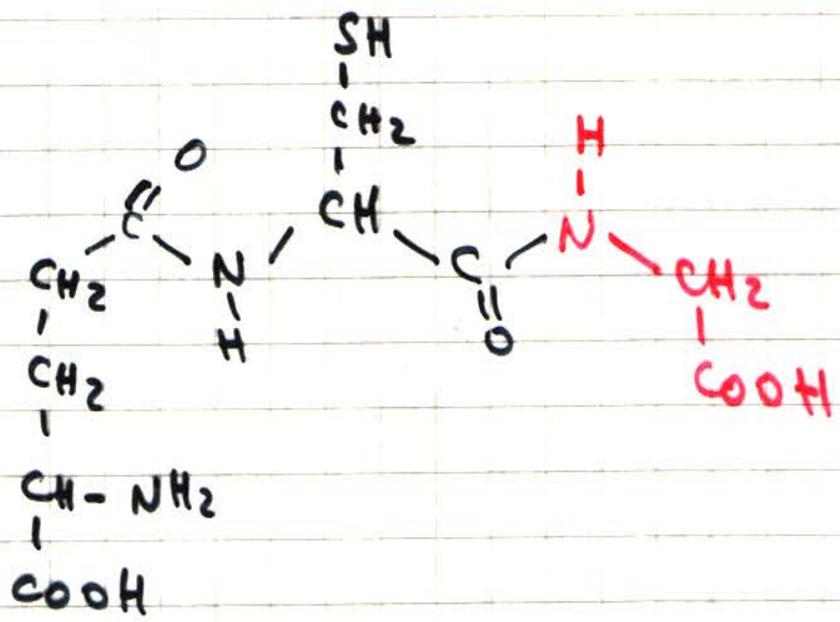
بروتو بيلينوجين porphobilinogen



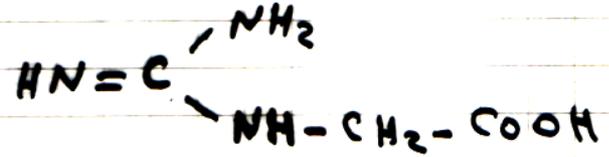
٤ - اصطناع الأضراس البورينية : غليسير



٢ - اصطناع الغلوتاماتيون :

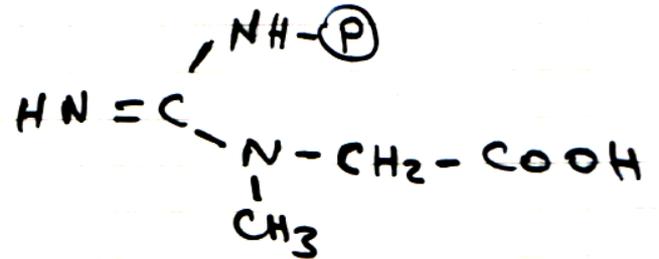
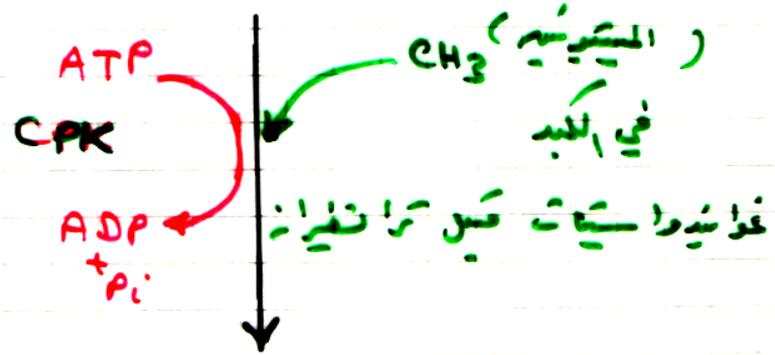


٤ - اصطناع الكرياتينيه منقذات :



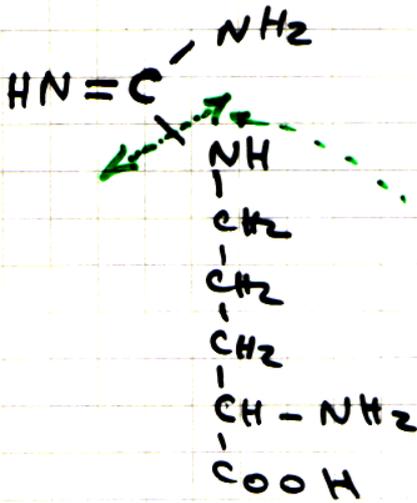
glyco cyamin

guanido acetic acid

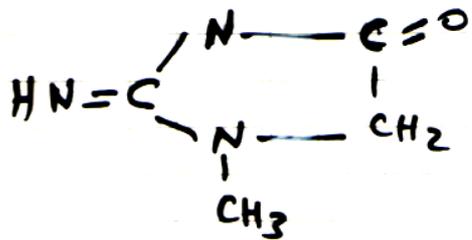
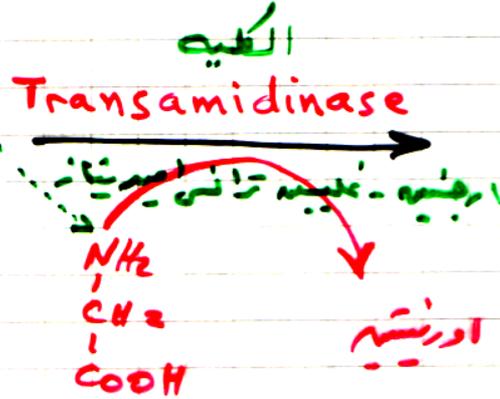


كرباينيه منقذات

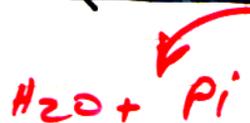
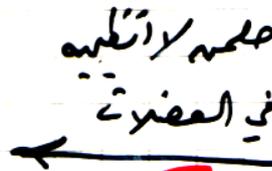
creatine-P

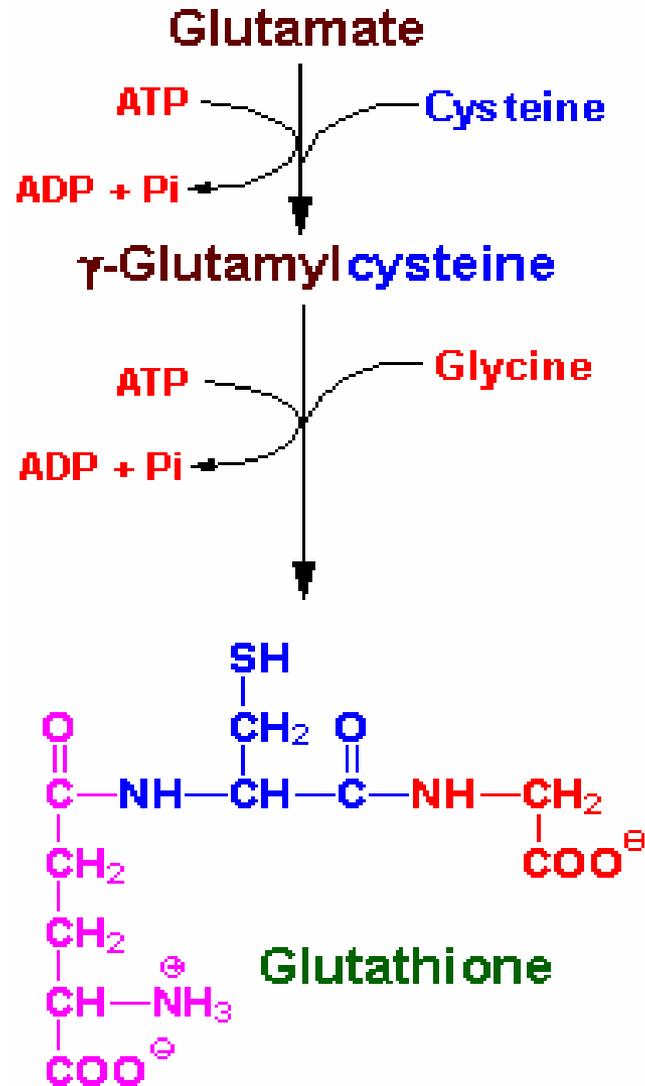


ايرجينييه

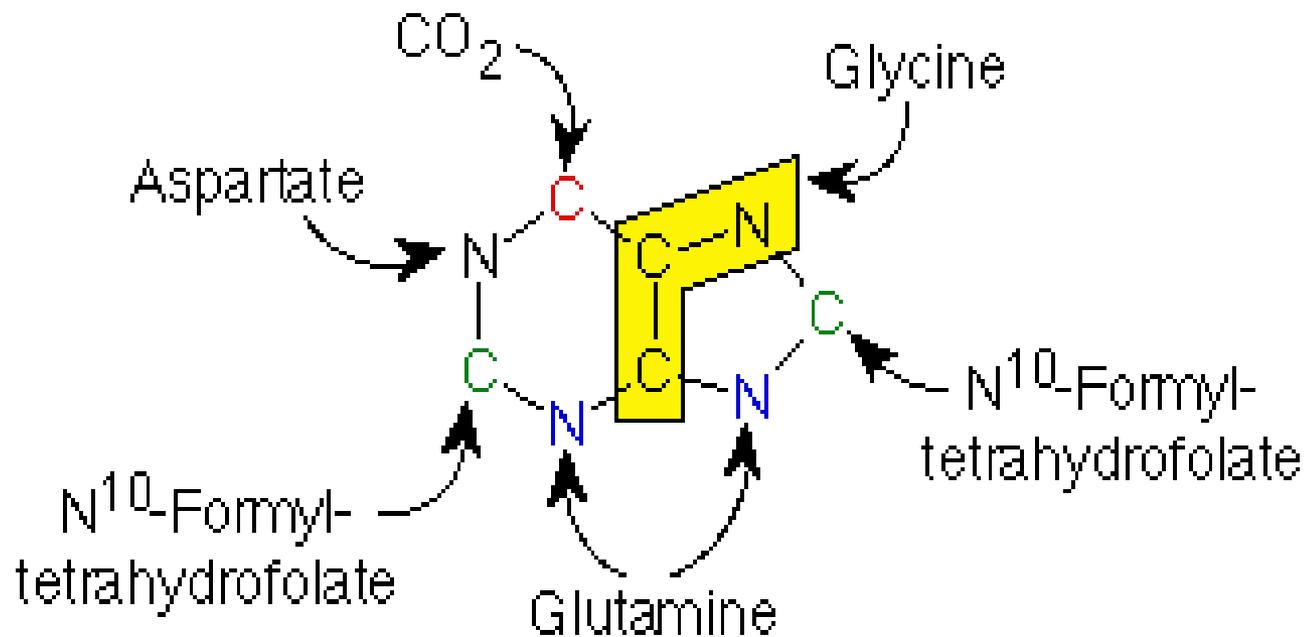


كرباينيه



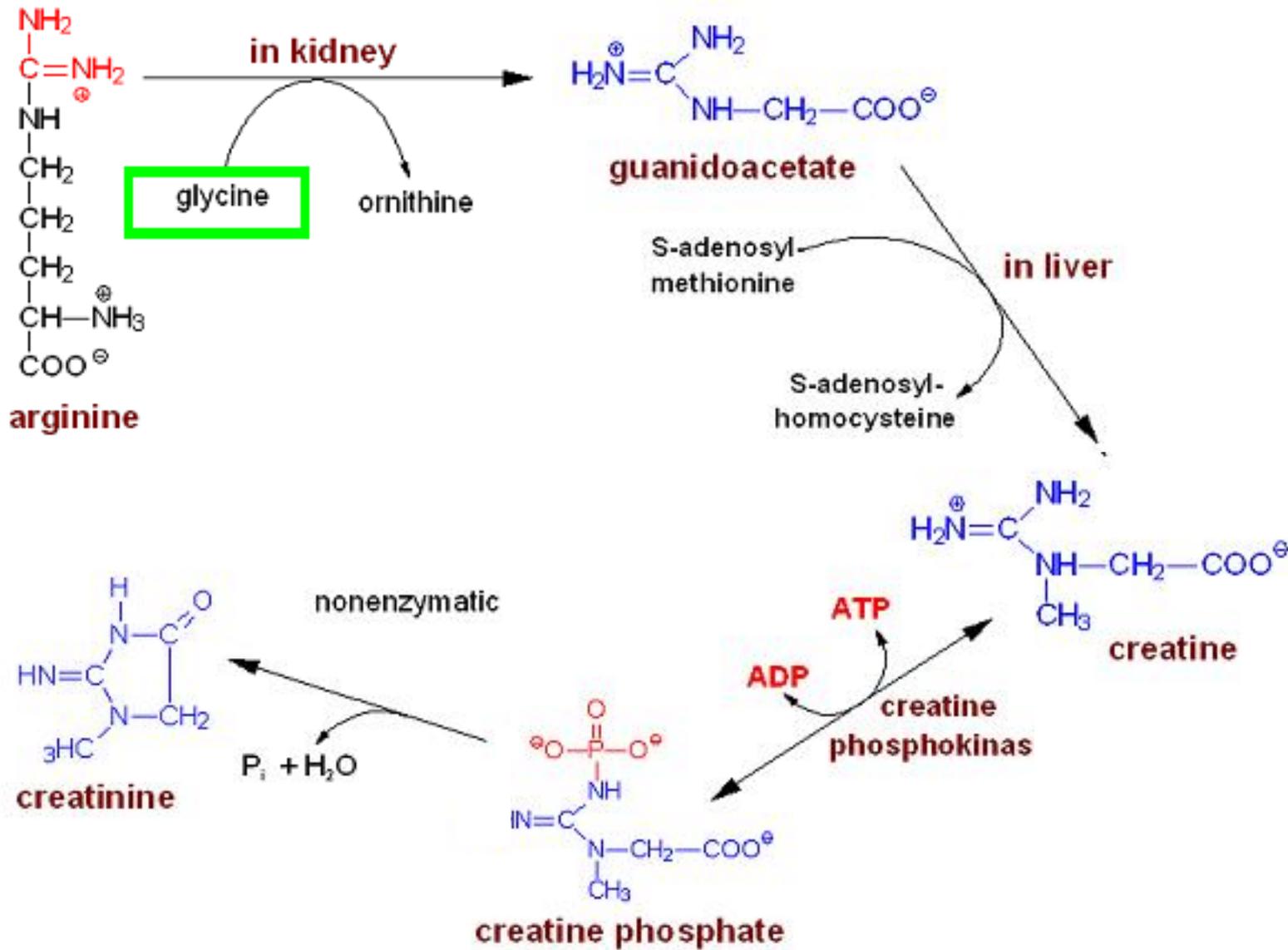


Synthesis of glutathione (GSH)



Origin of atoms in a purine ring

Glycine is incorporated intact as constituent of purines.



Synthesis of Creatine and Creatinine

ثانياً : الأرسنيه : يدخل في اصطناع الكبريتيه صفات .

ثالثاً : البريني في اصطناع الاسس البورتيه والبريمييه .

رابعاً : المنيويه : معطر للزهره المنبله .

خامساً : الدسوفانا : في اصطناع البيروتوسيه - م.م ٧١٤ .

سادساً : الفيل الاشميه وليروزيني ، في اصطناع كورنات البروم - الطيوسيه - الكاسيول امينات .

سابعاً : المنيويه : في اصطناع الصنعيه

تحول الأحماض الأمينية إلى نواتج متخصصة

١ . الغليسين (gly) Glycine

a. ذرات الكربون والنتروجين ← تُستخدم لصنع جزيء برفيرين porphyrin الهيموغلوبين Hb

b. دخول جزيء gly ← يشكل المواضع ٤، ٥، ٧ لهيكل البورين purine

c. cholic acid + gly ← glycocholic acid (أحماض صفراوية)

d. sam + Gly ← sarcosine (n-methyl-gly) (مكون للكرياتين)

٢ . الألانين Alanine

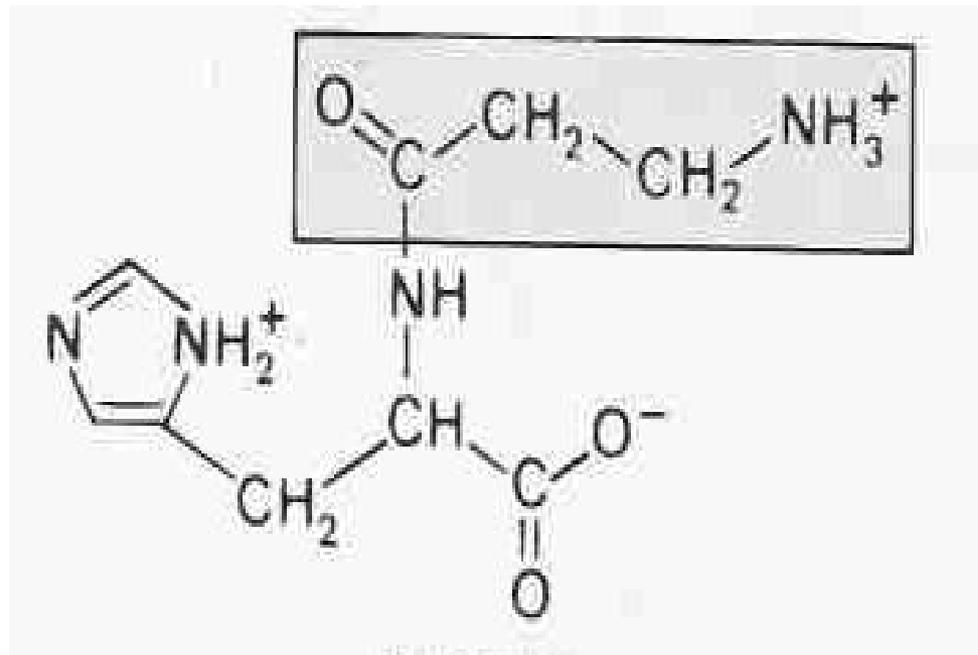
– gly + Ala ← amino N₂ في البلازما البشرية

– his + β-ala ← موجود في الـ carnosine

(% الكبرى لدى البشر) (ببتيد العضلات الهيكلية)

- Sarcosine, also known as N-methylglycine, is an intermediate and byproduct in glycine synthesis and degradation. Sarcosine is a natural [amino acid](#) found in muscles and other body tissues.
- *Sam*: S-Adenosyl methionine
- Carnosine is a dipeptide of the amino acids beta-alanine and histidine. It is highly concentrated in muscle and brain tissues.

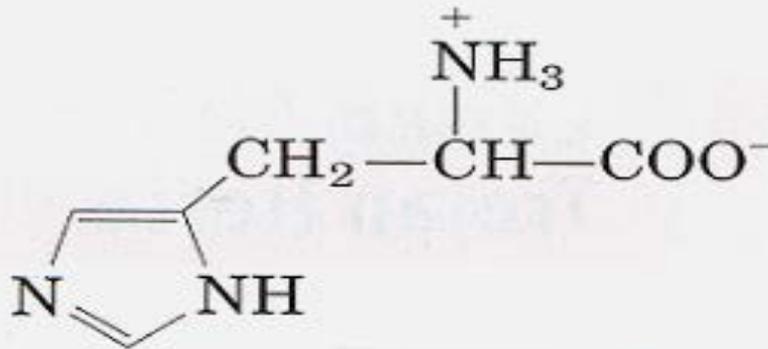
Histidine



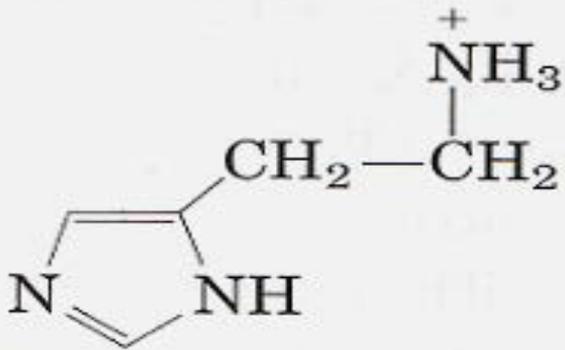
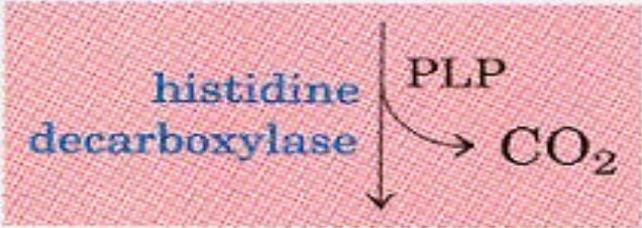
Carnosine

Carnosine is the dipeptide of the amino acids **β-alanine** and **histidine**.

Carnosine is highly concentrated in muscle and brain tissues.



Histidine



Histamine

Histamine

٣. الأرجينين Arginine

يعطي الفورماميد formamide لاصطناع الكرياتين في المُقَدَّمات (أعلى رُتَبِ الثدييات) primates.

٤. الأورنيثين Ornithine

a. يلعب دوراً في الاصطناع الحيوي لليوريا

b. هو طليعة لعددات أمين الثدييات السبيرمدين spermidine والسبيرمين spermine.

٥. التربتوفان Tryptophan

هو طليعة للسيروتونين. 5 HT ← CO₂ ← 5 hydroxytryptamine (serotonin)

oxid deamination

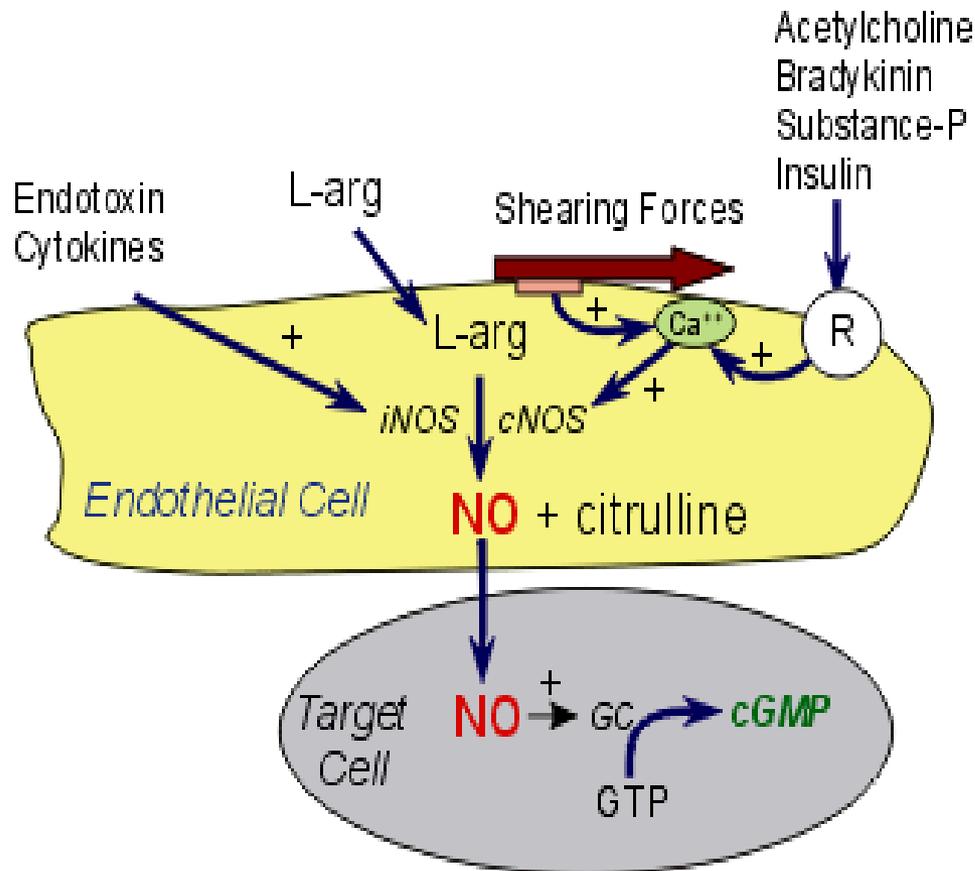
Serotonin → **5 hydroxyindole-acetate**

tryptophan oxidase

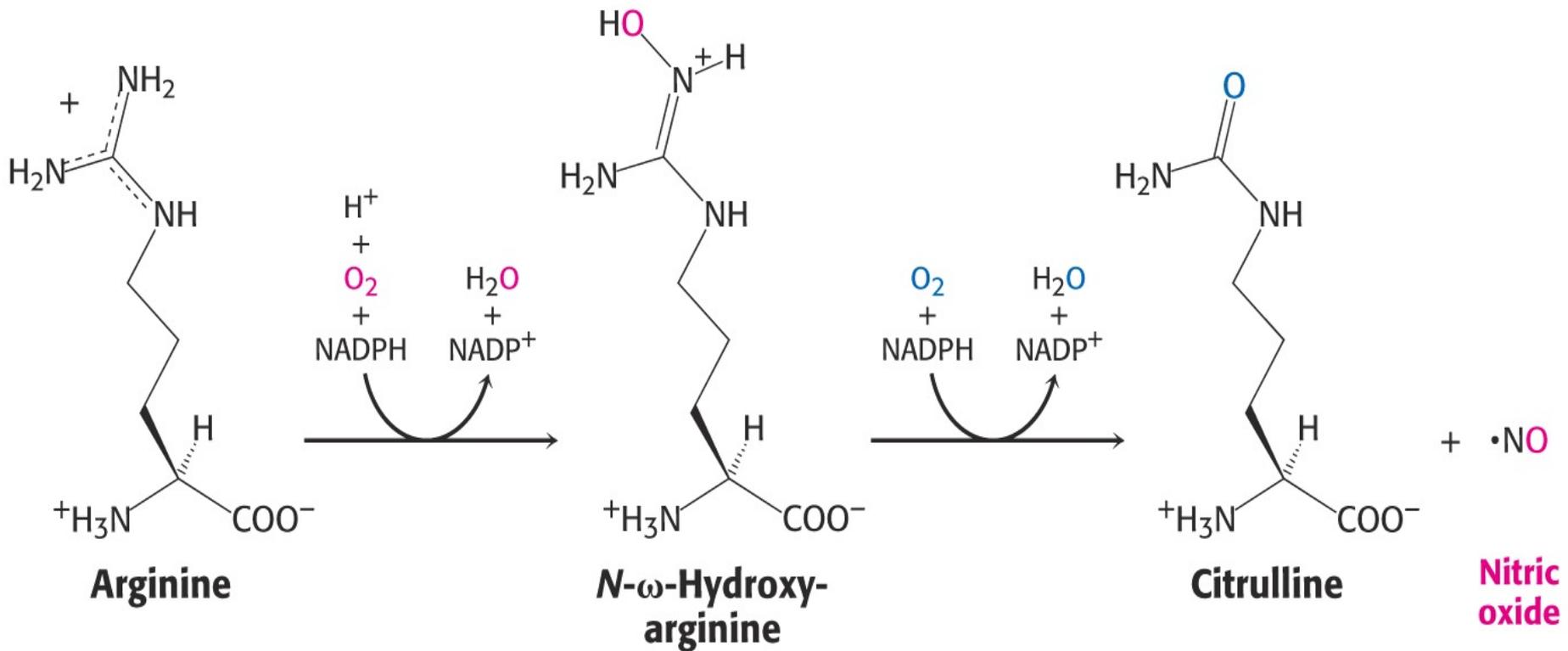
وهو طليعة للميلاتونين

Nitric Oxide NO

- Nitric oxide (NO) is produced by vascular endothelium and smooth muscle, cardiac muscle, and many other cell types.
- The substrate for NO is L-arginine that is transported into the cell.



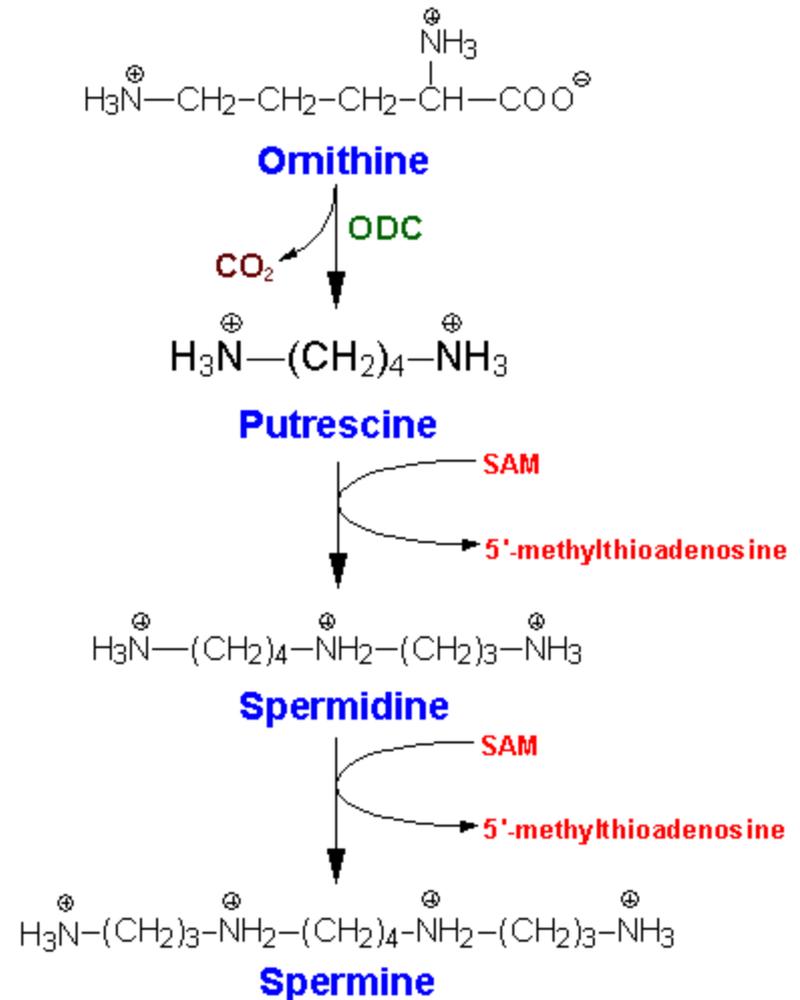
Conversion of arginine to NO via nitric oxide synthase



Polyamine Biosynthesis

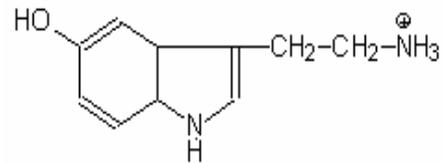
1. Conversion of arginine to ornithine.
2. ODC (*ornithine decarboxylase*).
3. Putrescine to spermidine (*spermidine synthase, putrescine aminotransferase*).
4. Spermidine to spermine (*Spermidine aminotransferase*).

SAM – *s-adenosyl methionine* is donor of methyl group



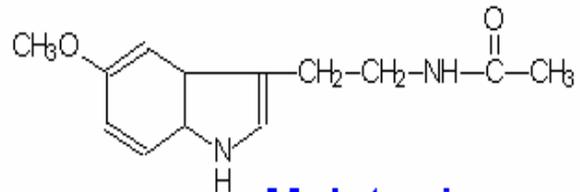
Tryptophan

Tryptophan serves as the precursor for the synthesis of **serotonin** and **melatonin**



Serotonin

(5-hydroxytryptamine)



Melatonin

٦. التيروسين Tyrosine

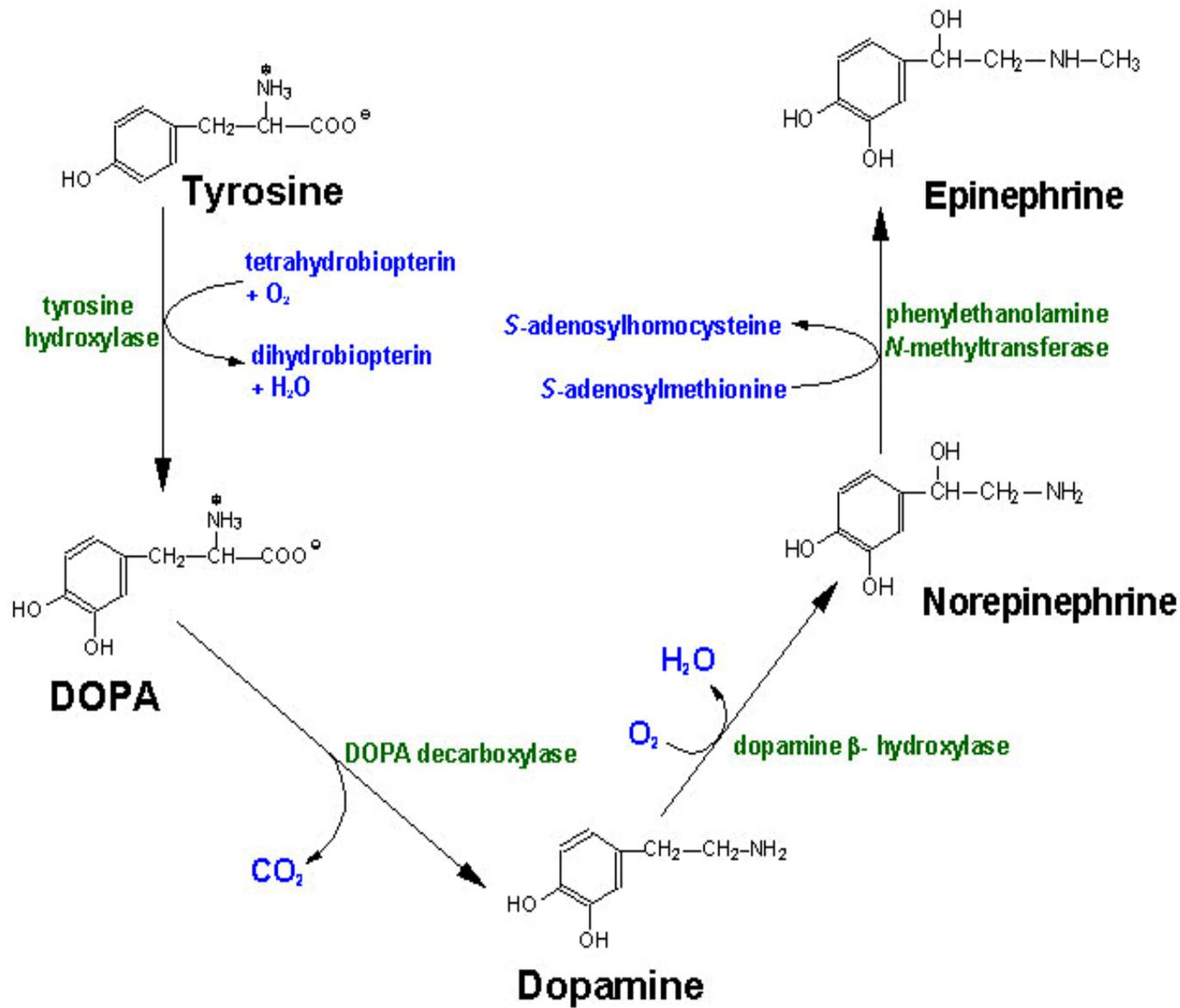
- طليعة للإبينفرين والنورإبينفرين epinephrine & norepinephrine
- طليعة لهرمونات الدرق (T₄) thyroxine & (T₃) triiodothyronine

٧. الكرياتين والكرياتينين Creatine & Creatinine

- يوجد الكرياتين في العضلات والدماغ والدم بشكل phosphocreatine
- الكرياتين الحر: - غير موجود في البول (أو توجد آثار زهيدة منه)
- يشتمل اصطناعه على ٣ AAs (gly, arg, met)

٨. غامًا أمينوبوتيرات Gaba - γ -aminobutyrate

- يشكل fr glutamate بنزع الكربوكسيل decarboxylation
- يشتمل التدرك catabolism نقل الأمين transamination ←
- succinate ← succinate semi-aldehyde



Synthesis of the Catecholamines from Tyrosine

بعض الاضطرابات الجينية البشرية التي تؤثر على استقلاب الأحماض الأمينية

SOME HUMAN GENETIC DISORDERS AFFECTING AMINO ACID METABOLISM

Name	Defective Enzyme or Process
<ul style="list-style-type: none">• Albinism• Alkaptonuria• Argininosuccinic acidemia• Homocystinuria• Maple syrup urine disease	<ul style="list-style-type: none">• Tyrosine 3-monooxygenase• Homogentisate 1,2-dioxygenase• Argininosuccinate lyase• Cystathionine β-synthase• Branched-chain-α-ketoacid dehydrogenase
<ul style="list-style-type: none">• Phenylketonuria• Hypervalinemia• Cytinosis	<ul style="list-style-type: none">• Phenylalanine 4-mono oxygenase• Valine transaminase• Storage and/or release of cystine from lysosomes
<ul style="list-style-type: none">• Cystinuria• Hartnup's disease• Histidinemia• Isovaleric acidemia	<ul style="list-style-type: none">• Renal and intestinal transport of cysteine• Renal transport of neutral AA• Histidine ammonia lyase• Isovaleryl CoA dehydrogenation

قياس البروتين الكلي Measuring total protein

• هنالك طرق تحليلية متعددة لقياس البروتينات:

- طريقة كيلدال Kjeldahl's method (طريقة مرجعية)

- قياس ضوئي مباشر Direct photometry

- طريقة (Lowery) Folin-Ciocalteu

- طرق رابطة للصبغ (Amido black؛ Coomassie Brilliant Blue؛ Silver).

- الترسيب بحمض السلفوساليسيليك sulfosalicylic acid أو حمض الأسيتيك مثلث الكلور (TCA) trichloroacetic acid

- طريقة اليوريا المضاعفة Biuret method

Kjeldahl's method

Specimen



Hot H_2SO_4 digestion

Correctio for non- protein nitrogen

NH_4^+



Titration or Nessler's

reagents ($\text{KI}/\text{HgCl}_2/\text{KOH}$)

Protein nitrogen



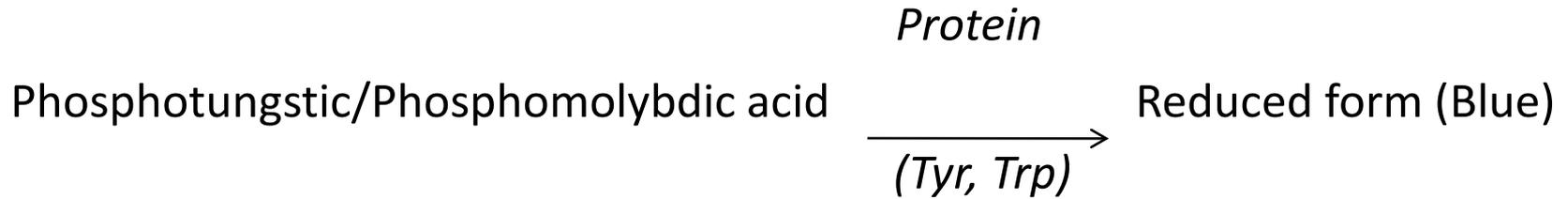
Multiple by 6.25 (100%/ 16%)

Total Protein

قياس ضوئي مباشر Direct photometry

- قياس الامتصاص في أطوال أمواج بين ٢٠٠-٢٢٥ نم (λ_{max} للروابط الببتيدية).
- التيروسين الحر، التربتوفان الحر، حمض اليوريك، البيليروبين تتداخل عند موجة طولها ٢٨٠ نم.

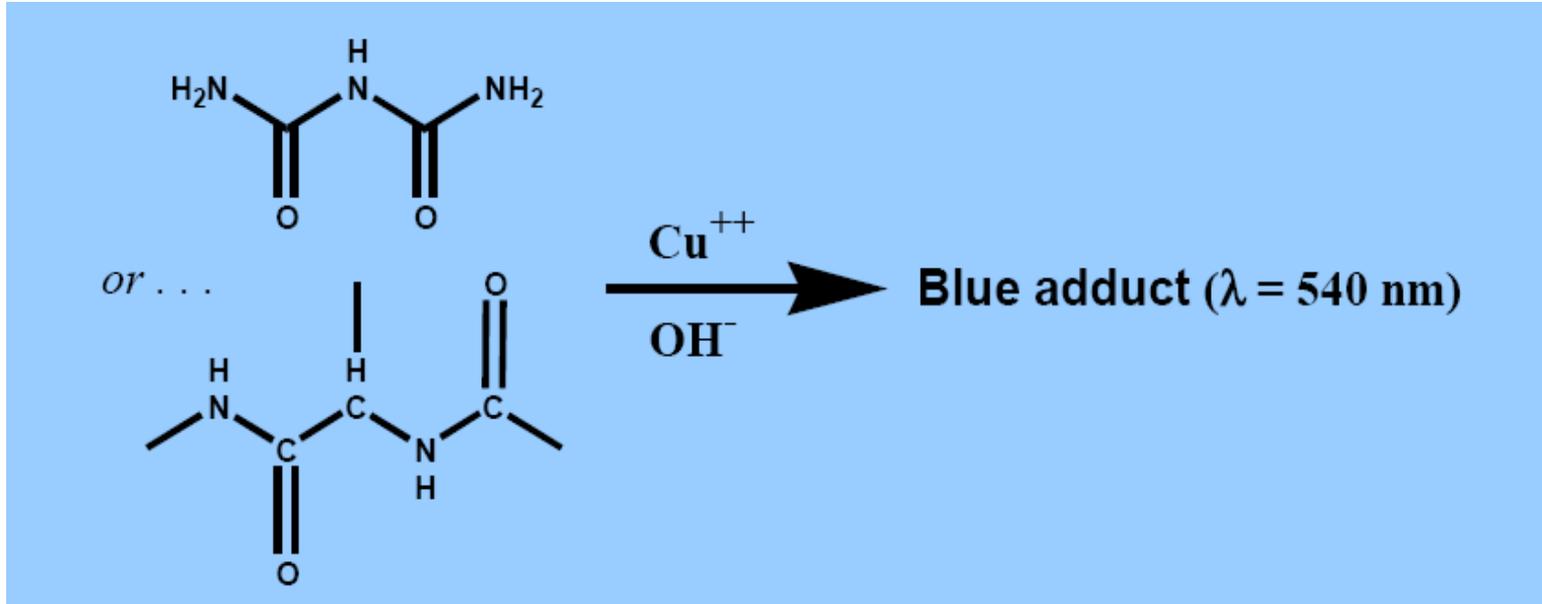
طريقة (Lowery) Folin-Ciocalteu



- تستخدم هذه الطريقة أحياناً مع طريقة اليوريا المضاعفة biuret.
- حساسة أكثر ب ١٠٠ مرة من اليوريا المضاعفة لوحدها.
- بشكل نموذجي تحتاج بعض التنقية بسبب تداخلات

Phosphotungstic/phosphomolybdic acid Reduced form (blue) Protein (Tyr, Trp)

طريقة اليوريا المضاعفة Biuret method



• تُضاف طرطرات الصوديوم والبوتاسيوم إلى المعقد وتُثبت شوارد النحاس Cu^{++} (cupric).

• يُضاف اليوديد كمضاد أكسدة.

مركبات نتروجين غير بروتينية

Non protein nitrogen compounds

- اليوريا Urea

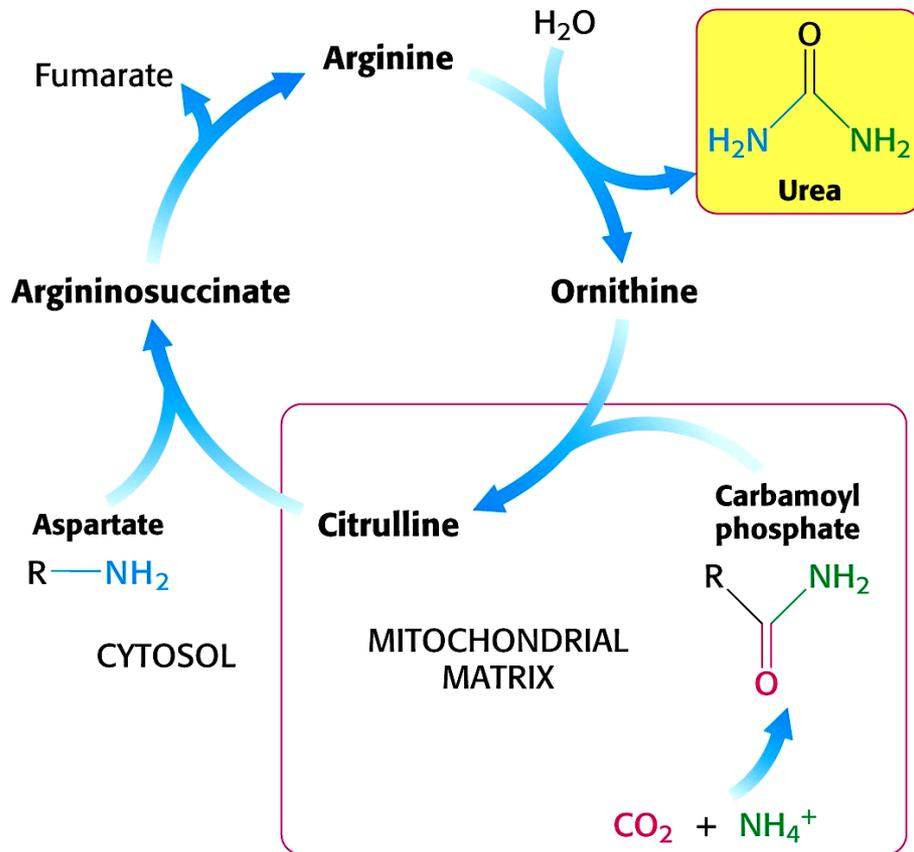
تتشكل بفعل حلقة تساهم فيها العديد من الإنزيمات enzymes.

تقاس عادة مستويات نتروجين يوريا الدم (Blood Urea Nitrogen (BUN) في حالات الفشل الكلوي الحادة والمزمنة وأي خلل في هذه الإنزيمات قد يتسبب في إحصار جزئي لبعض هذه التفاعلات reactions والذي ينجم عنه فرط الأمونيا في الدم hyperammonemia الذي يمكن أن يؤدي إلى تخلف عقلي mental retardation. فرط الأمونيا ammonia قد تؤدي إلى ضرر واسع للكبد وإلى الموت.

- يفرز الجسم NH_3 الذي يتحول في البول إلى شوارد أمونيوم NH_4^+ .

- حمض اليوريك يصطنع من نكليوتيدات الأدينين adenine والغوانين guanine.

Urea cycle: location and source of atoms



- Urea synthesis takes place mostly in the liver.
- One N atom of urea comes from Asp.
- One N atom comes from NH₄⁺.
- One C atom comes from CO₂ (red).
- Ornithine acts as a carrier of various atoms in the process of synthesizing urea.

Urea Cycle

- Enzymes in **mitochondria:**

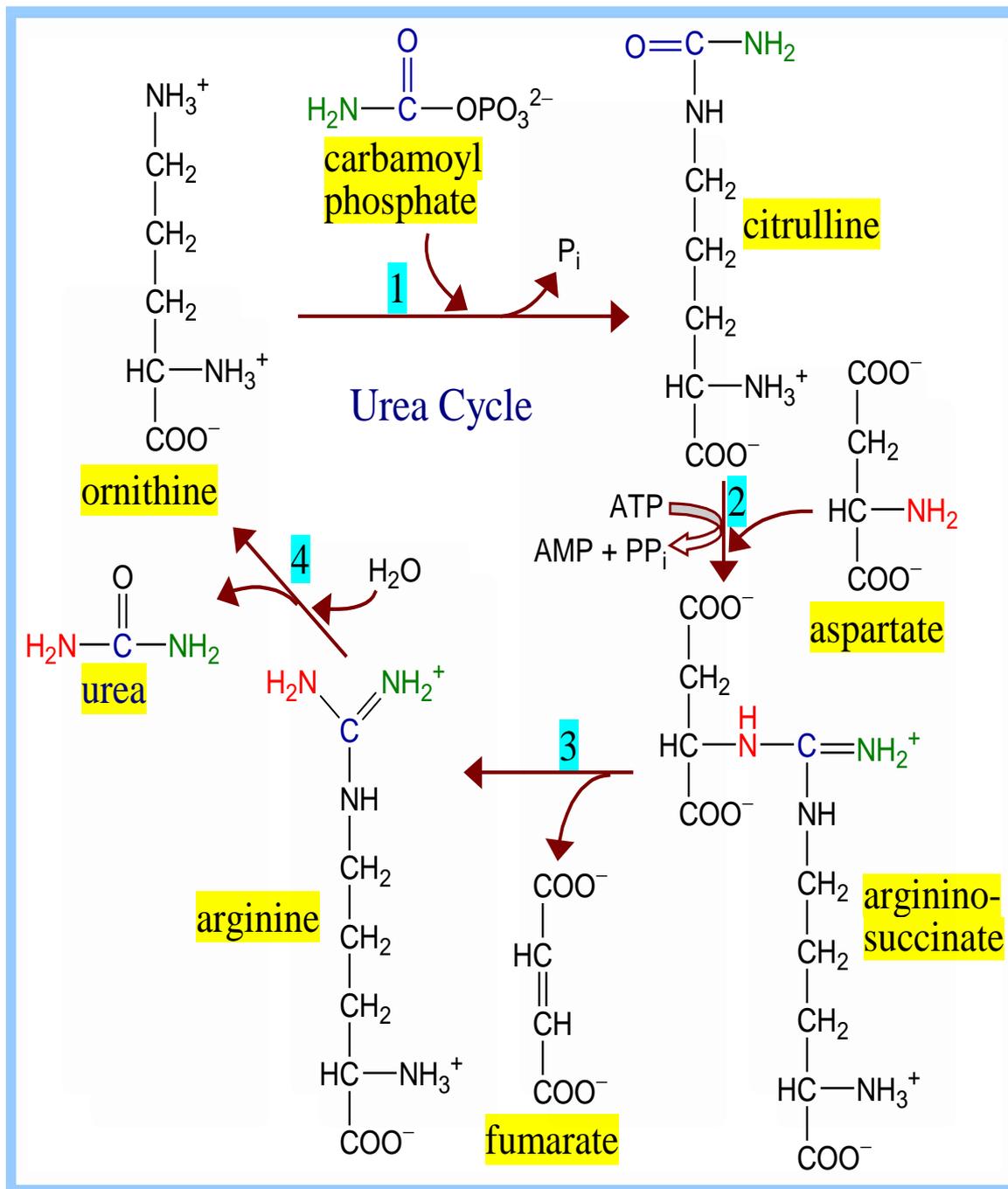
1. Ornithine Trans-carbamylase

Enzymes in **cytosol:**

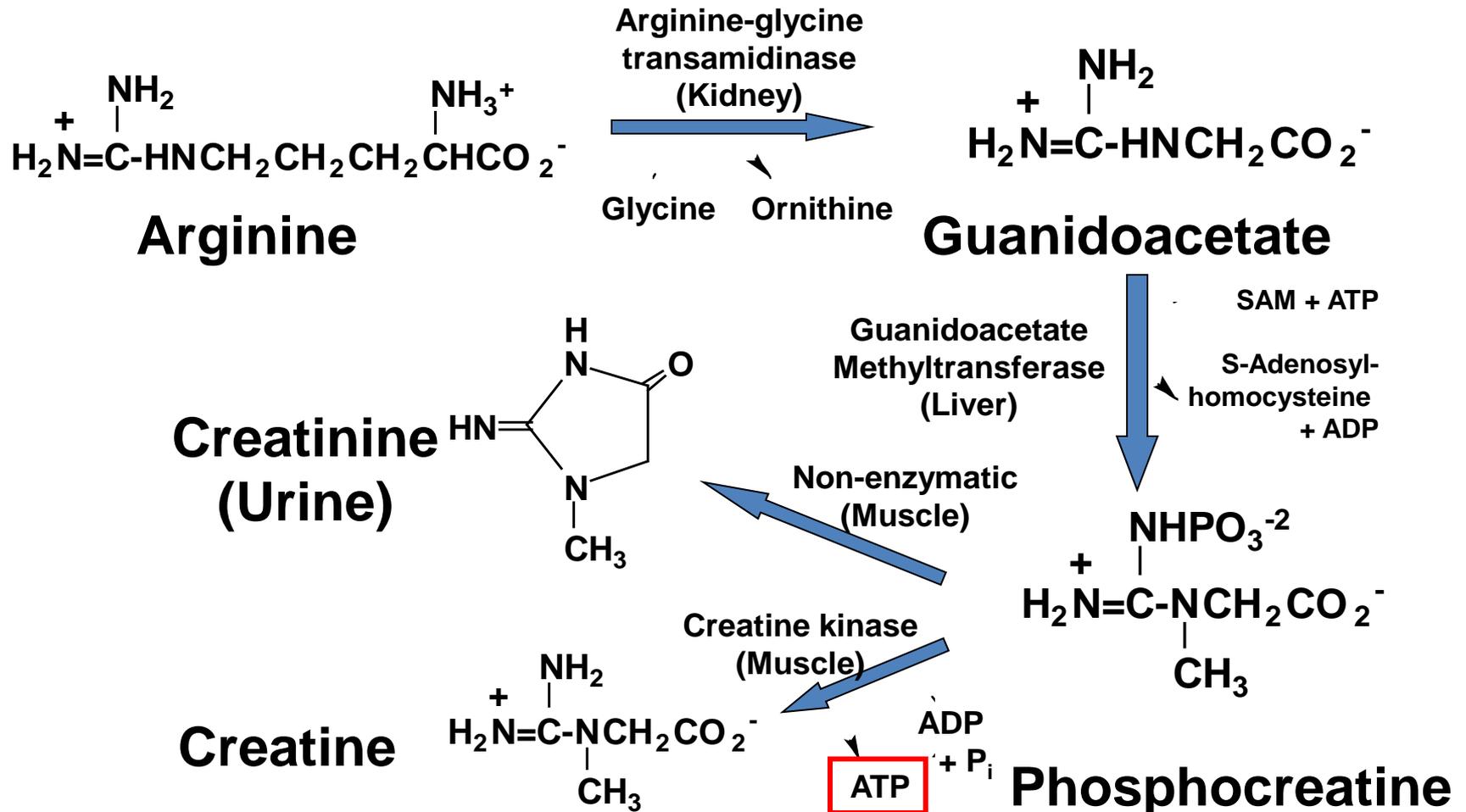
2. Arginino-Succinate Synthase

3. Arginino-succinase

4. Arginase.



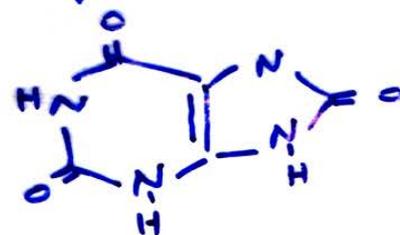
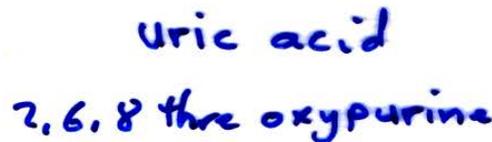
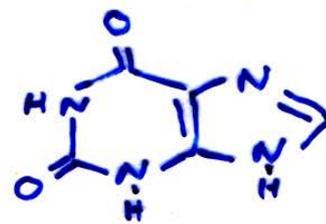
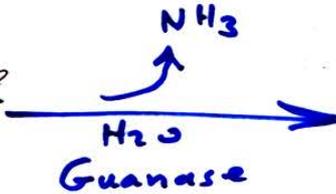
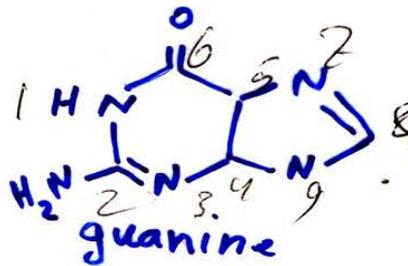
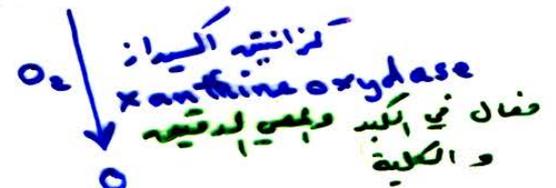
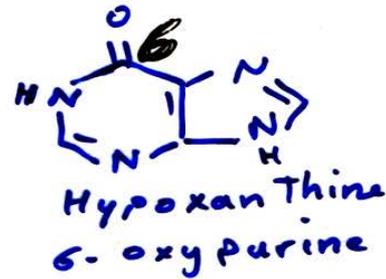
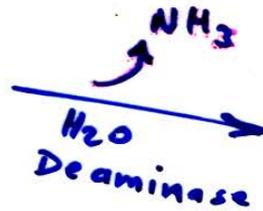
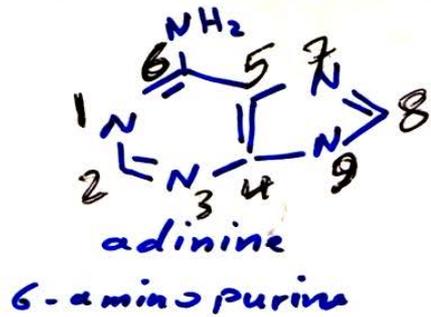
Creatine and Creatinine

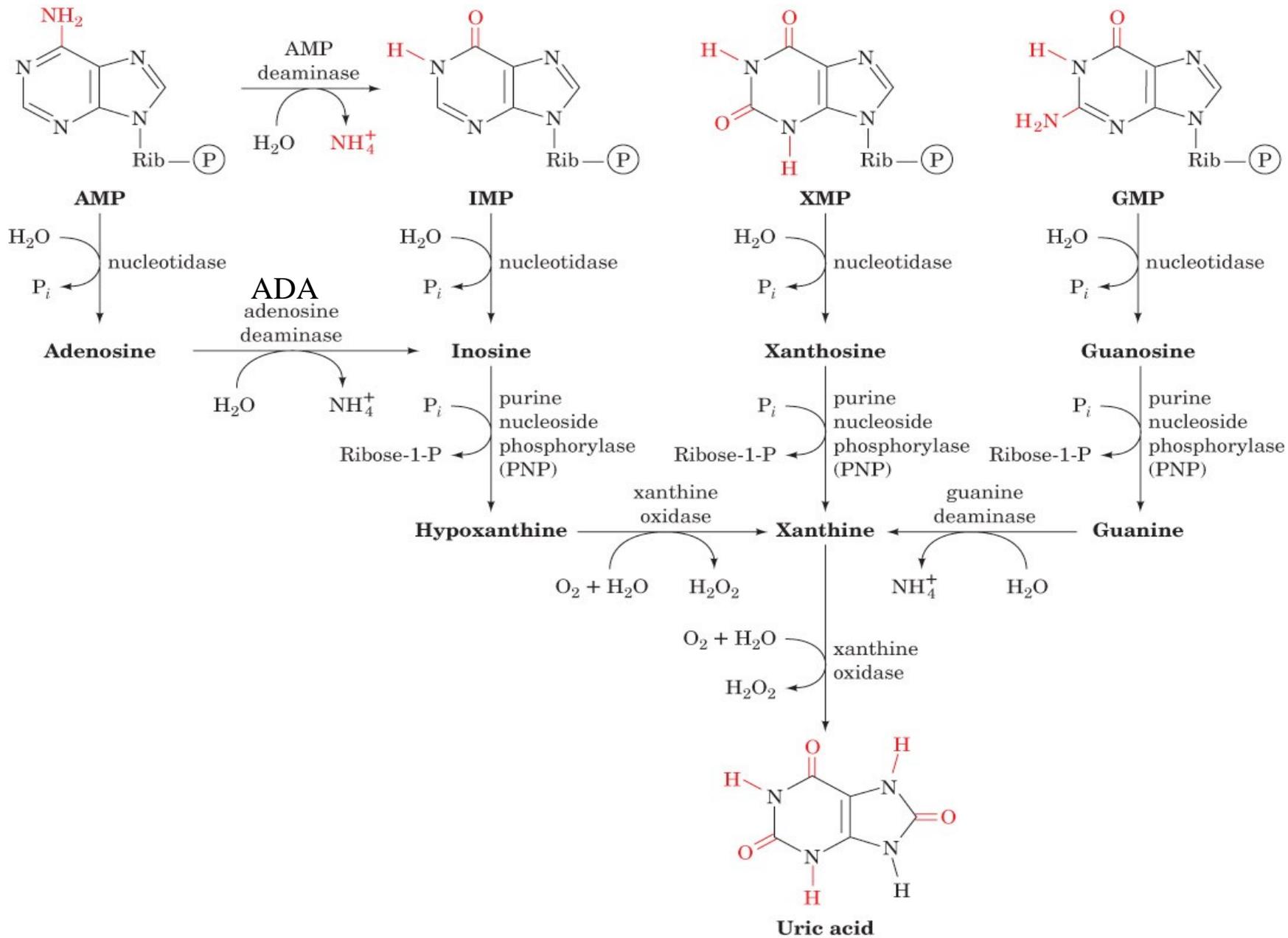


حمض اليوريك Uric Acid

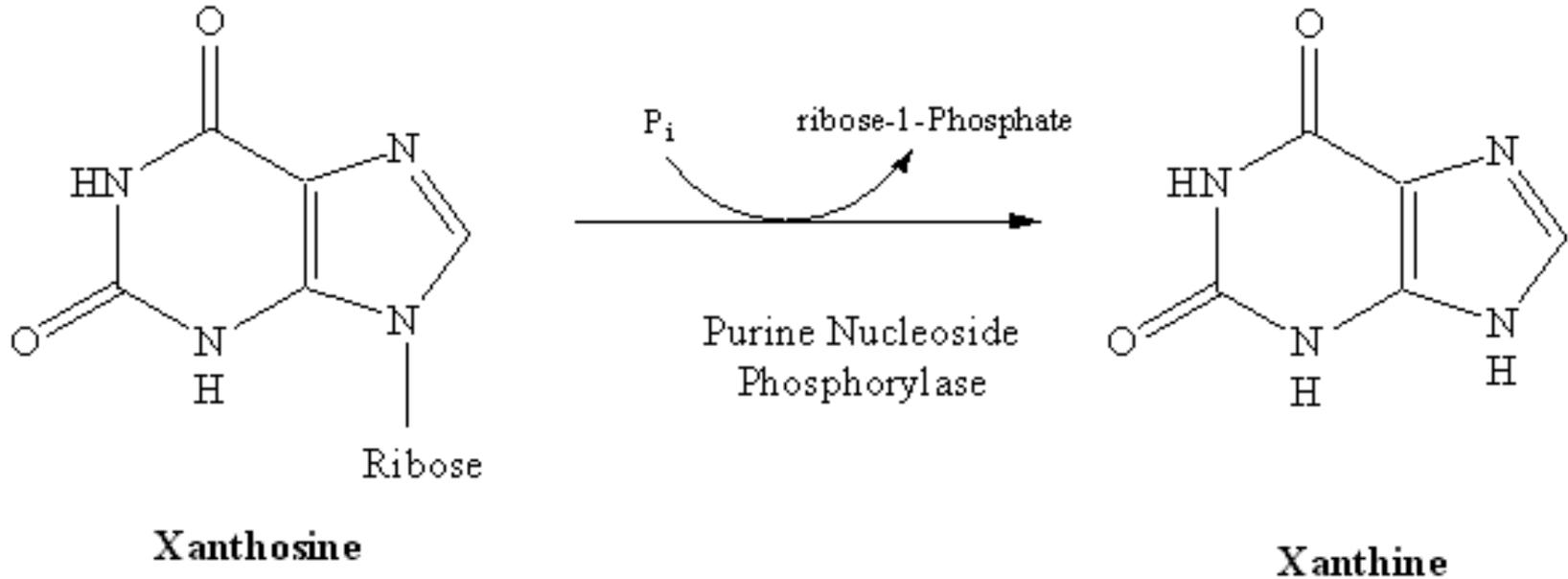
- يؤدي تدرك degradation البورينات إلى تشكيل حمض اليوريك uric acid؛
- تتدرك الأحماض النووية التي يجري تناولها إلى النوكليوتيدات بواسطة intestinal phospho- و pancreatic nucleases و diesterases في الأمعاء؛
- هناك مجموعة نوعية من النوكليوتيداز nucleotidases ومجموعة فسفاتاز غير نوعية non-specific phosphatases تعمل على تدرك النوكليوتيدات إلى نوكلئوزيدات nucleosides، حيث يجري: - امتصاص مباشر للنوكلئوزيدات، - وتدرك أكثر لها على الشكل التالي:
$$\text{Nucleoside} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{base} + \text{ribose} \text{ (nucleosidase)}$$
$$\text{Nucleoside} + \text{P}_i \rightarrow \text{base} + \text{r-1-phosphate} \text{ (n. phosphorylase)}$$
- معظم الأحماض النووية المتناولة تتدرك وتطرح.

التقويض : Catabolism يتم في الكبد





Xanthosine Degradation



■ يتحول الهيبوكزانثين إلى الكزانثين بفعل إنزيم **Xanthine Oxidase**؛

■ يتحول الغوانين إلى كزانثين بفعل **Guanine Deaminase**؛

■ يتحول الكزانثين إلى حمض اليوريك بفعل إنزيم **Xanthine Oxidase**

الكيمياء الحيوية ١ - د. فائزة القبلي - المحاضرة السادسة

الإنزيمات

Enzymes

الإنزيمات Enzymes

هي وسائط حيوية هامة، ذات طبيعة بروتينية أو بروتينية سكرية، تقوم بتنشيط التفاعلات الكيميائية من خلال خفض الطاقة اللازمة للتفاعل. وهي تتألف من:

١. جزء بروتيني (صَمِيمُ الإنزيم apoenzyme)، بشكل موجود monomere (أي سلسلة عديد بيتيد واحدة) (مثل ريبونوكلياز ribonuclease)، أو مكثور polymere (مثل LDH أو هكزوكيناز hexokinase).

٢. جزء غير بروتيني (الزمرة الضميمة أو تَمِيمُ الإنزيم coenzyme) يرتبط إلى صميم الإنزيم، وهو ضروري لأن الكثير من تفاعلات الأكسدة/الإرجاع، والزمرة الناقلة والمصاوغة isomerization وتشكيل الرابطة يتطلب وجود تَمِيمُ الإنزيم، ويشترك الكثير منها طبيعياً من معقد الفيتامين B. وتحتوي:

أدينين، وريبوز، وفسفات، وتعد من مشتقات AMP.

دور الشوارد المعدنية في عمل الإنزيمات:

- تعتمد فعالية العديد من الإنزيمات على وجود الشوارد المعدنية مثل K^+ ، Cu^{++} ، Zn^{++} ، Mg^{++} ، Ca^{++} .
- تقوم تلك الشوارد بتشكيل معقدات مقلقة وسهلة الانشطار في إنزيمات معينة وتدعى الإنزيمات في هذه الحالة **Metal-activated-enzymes**.
- ويمكن انتزاع الشوارد من الإنزيمات بالديال دون تبديل في بنية صميم الإنزيم.
- النمط الثاني من الإنزيمات المعدنية يسمى **Metallo-enzymes**: وفيه ترتبط المعادن بقوة إلى الإنزيم ولا تتفصل عنه حتى بعد محاولات عديدة للتقية.

- من أهم التمامات الإنزيمية زمرة الهيم، التي تعمل كزمرة
ضميمة prosthetic group في إنزيمات السيتوكروم،
والبيروكسيدات، ومعد PG سنتتاز.

- المعقد الإنزيمي:

مجموعة من الإنزيمات التي تحفز التفاعل ذاته في مواقع
مختلفة للجزيء نفسه، ويصبح المعقد غير فعال عندما
يتفك إلى وحيداته الصغيرة.

مثال: سنتتاز الحمض الدسم، كاربامويل فسفات سنتتاز

.II

تلعب المعادن أدواراً هامة في الإنزيمات منها:

- تشكيل البنية الفعالة للإنزيم و المحافظة عليها؛
- تشكيل معقد ركازة – إنزيم؛
- حصر التبدلات البنيوية في جزيئة الركازة؛
- استقبال و إعطاء الالكترونات؛
- تشكيل معقدات ثلاثية مع الإنزيم و الركازة.

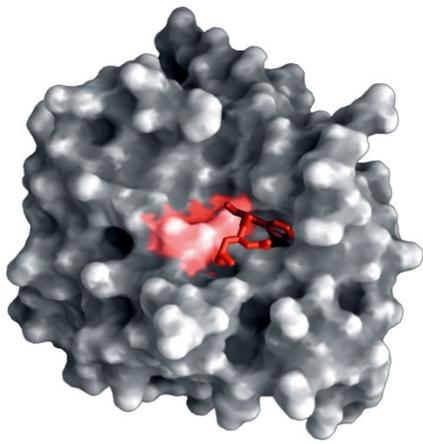
تحتوي الخلية الواحدة عدة مئات من الإنزيمات، وهي وسائط حيوية بروتينية ذوابة، تنشط التفاعلات الكيميائية نوعياً، دون ان تستهلك بذاتها، وإنما تعود إلى حالتها الأولى بعد إنتهاء التفاعل.

طبيعة التحفيز **Catalysis**: يعتمد التحفيز على زيادة سرعة التفاعلات الكيميائية عن طريق خفض طاقة التفعيل **activation energy** فالإنزيمات تخفض طاقة التفعيل إلى درجة حرارة أقل من ٤٠ درجة مئوية، لتحقيق درجة حرارة التفاعلات جميعها.

فمثلاً : يتفكك H_2O_2 بطاقة ٧٦ كيلو جول/مول، لكن بتوسط إنزيم الكاتالاز تنخفض الطاقة إلى ٨ كيلو جول/مول.

تقوم الإنزيمات في الجسم بتسريع وتحفيز التفاعلات التالية:

- أكسدة السكريات والأحماض الأمينية والدهم لتحرير الطاقة.
- استخدام هذه الطاقة المتحررة في اصطناع المكونات الخلوية.
- قيام المركبات المصنعة بوظيفتها.

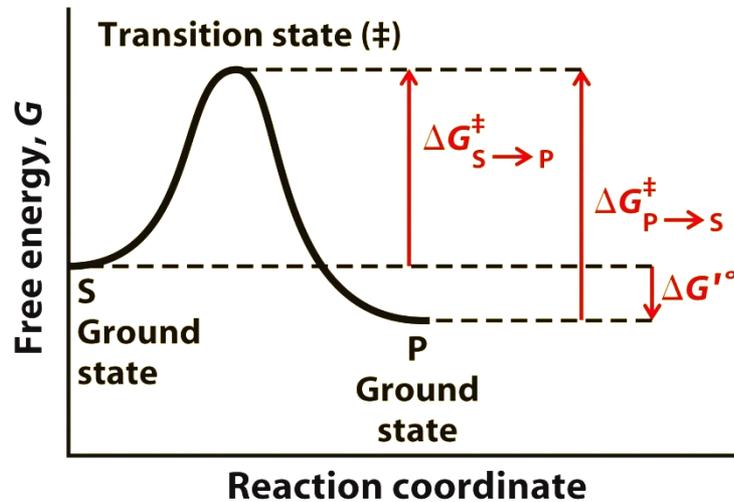


Binding of a substrate to an enzyme at the active site

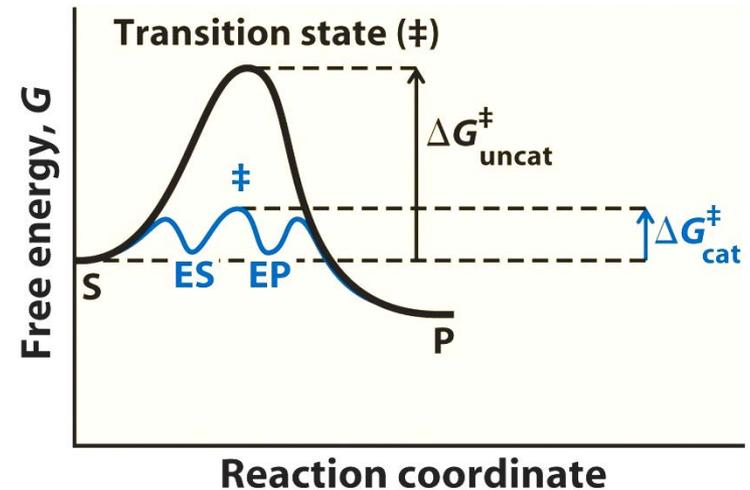
Representation of a simple enzymatic reaction



Enzymes affect reaction rates, not equilibria



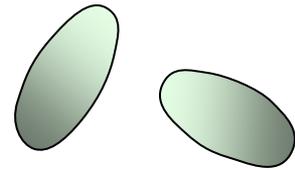
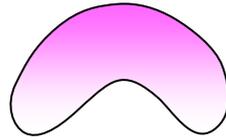
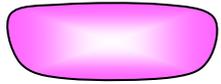
Reaction coordinate diagram for a chemical reaction



Reaction coordinate diagram comparing enzyme-catalyzed and uncatalyzed reactions

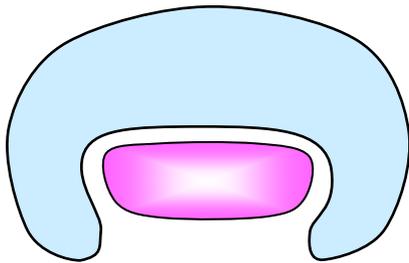
Stickase

Substrate

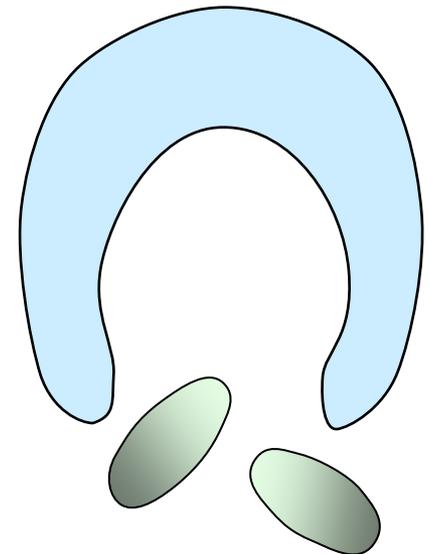
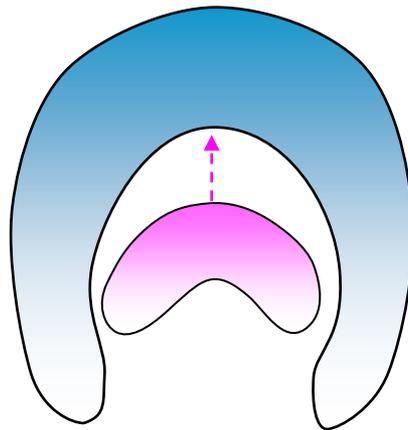
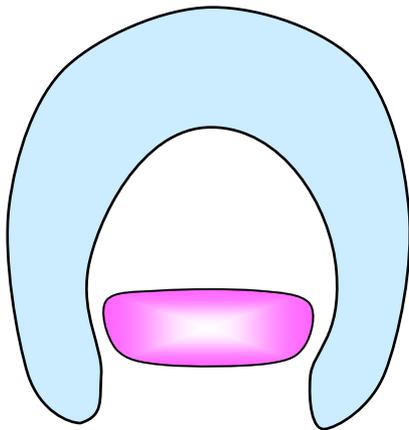


Transition state

Product



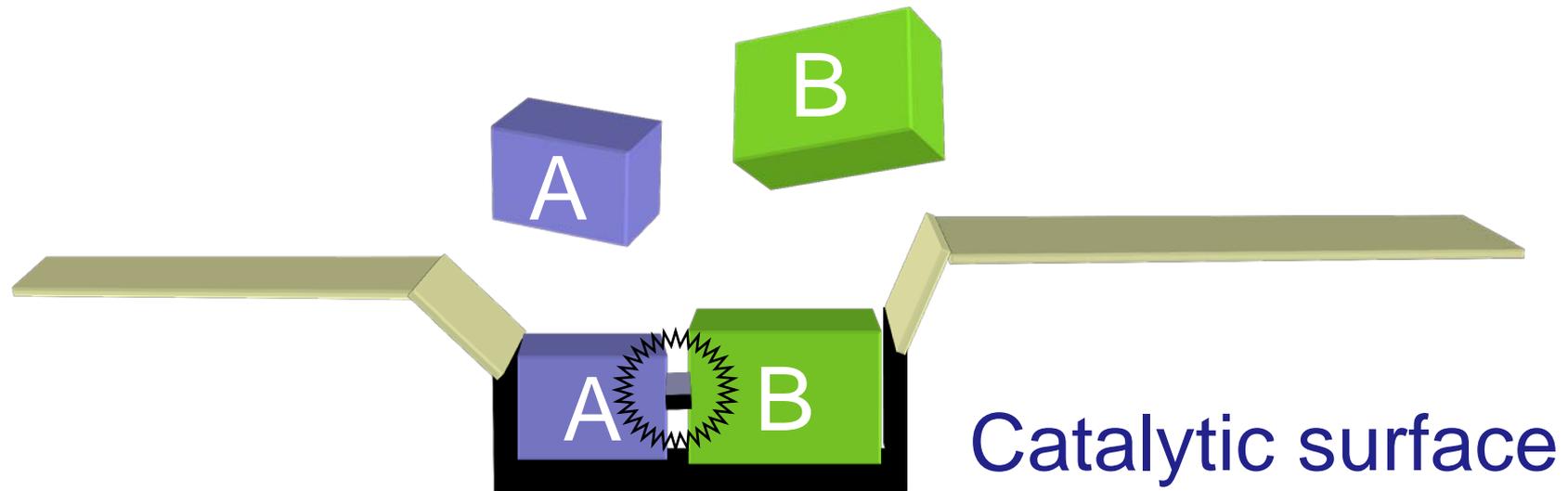
If enzyme just binds substrate then there will be no further reaction



Enzyme not only recognizes substrate, but also induces the formation of transition state

The Nature of Enzyme Catalysis

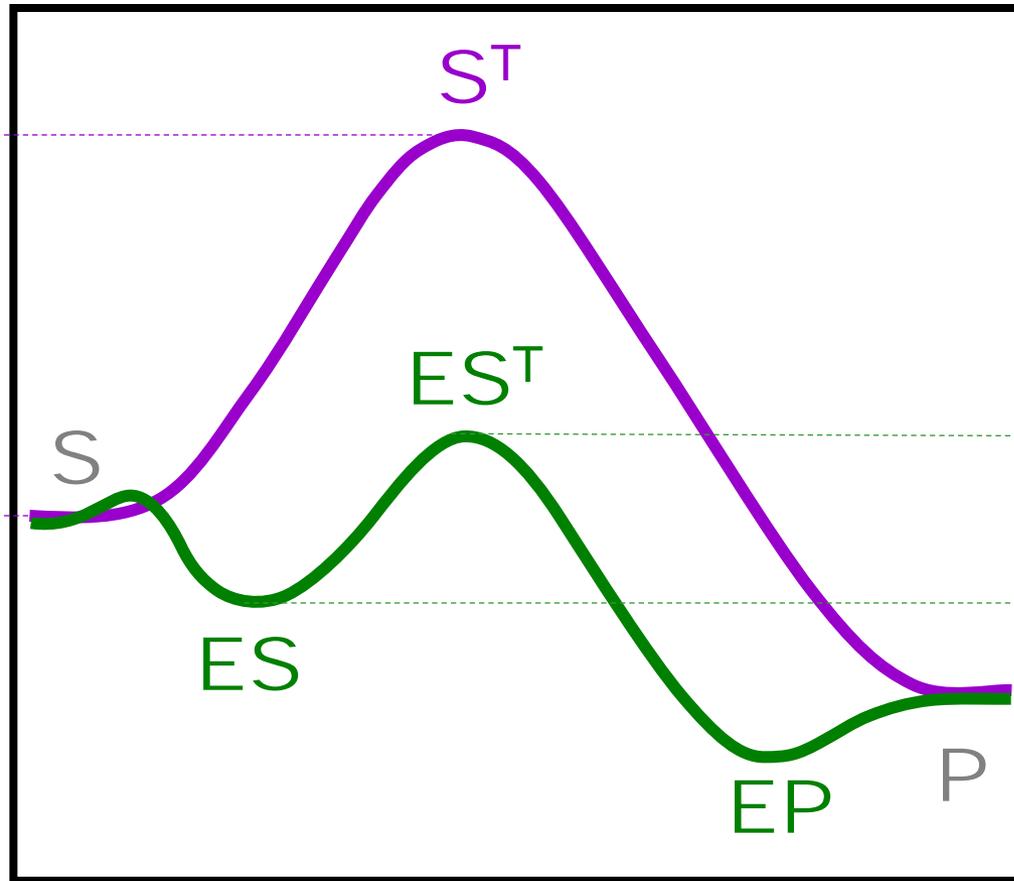
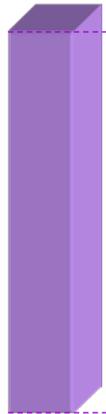
- Enzyme provides a catalytic surface
- This surface stabilizes transition state
- Transformed transition state to product



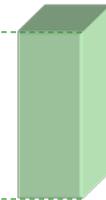
Enzyme Stabilizes Transition State

Energy change

Energy required (no catalysis)



Energy decreases (under catalysis)



→ Reaction direction

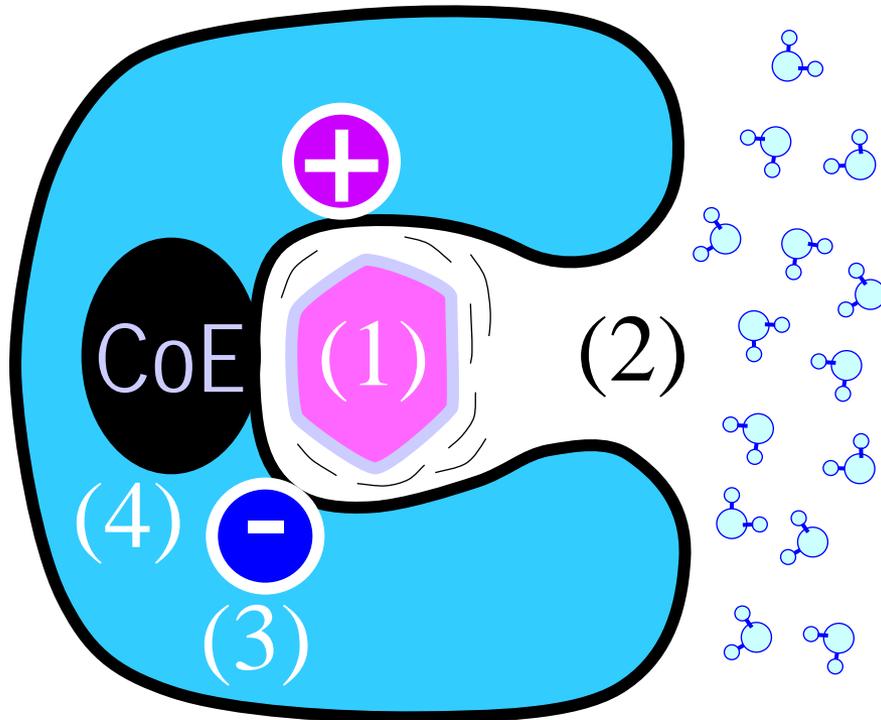
T = Transition state

What's the difference?

Active Site Is a Deep Buried Pocket

Why energy required to reach transition state is lower in the active site?

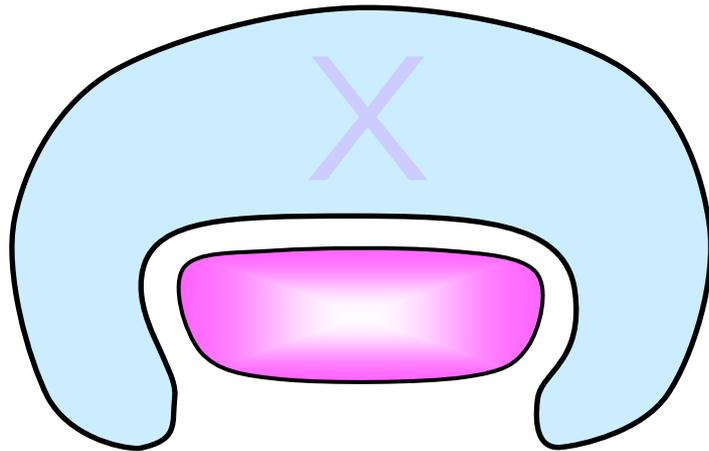
It is a magic pocket



- (1) Stabilizes transition
- (2) Expels water
- (3) Reactive groups
- (4) Coenzyme helps

Enzyme Active Site Is Deeper than Ab Binding

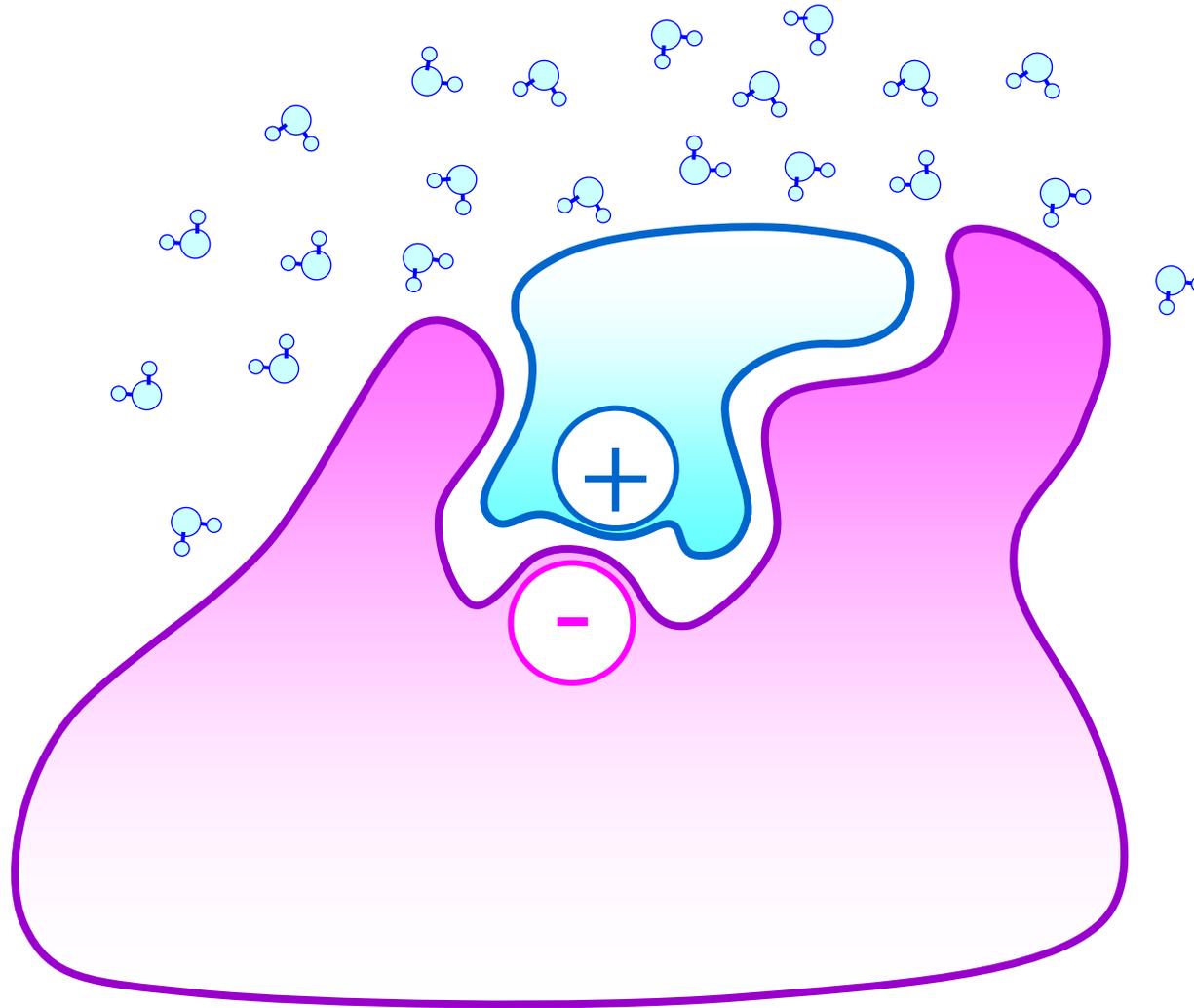
Ag binding site on Ab binds to Ag complementally, no further reaction occurs.



Instead, active site on enzyme also recognizes substrate, but actually complementally fits the transition state and stabilized it.



Active Site Avoids the Influence of Water



Preventing the influence of water sustains the formation of stable ionic bonds

تسمية الإنزيمات وتصنيفها

Nomenclature and Classification of Enzymes

- تتم تسمية الإنزيمات عادة بإضافة اللاحقة ase إلى الركيزة Substrate مثل الإنزيمات التي تعمل على الأحماض النووية (nuclease)، والتي تعمل على حلقة الببتيدات (dipeptidase). وهناك أرجيناز، يورياز.
- وقد يشتق الاسم من وظيفة الإنزيم (أكسידاز، ديهيدروجيناز)،
- هناك بعض الاستثناءات في التسمية وتسميات قديمة ما تزال شائعة مثل الببسين والرنيين والترسين والكموتريسين.
- العديد من الإنزيمات تكون بشكلها غير الفعال وتدعى طبيعة إنزيم proenzyme، أو مؤلِّد للإنزيم zymogen (ببسينوجين).

- لقد أقر الاتحاد الدولي للكيمياء **International (IUB)** **Union of Biochemistry** نظاماً لتسمية الإنزيمات، وهو يعتمد على زمرة التفاعل الكيميائي وآليته.
- وبناءً على ذلك النظام صُنفت الإنزيمات إلى ست زمر أساسية. ويتم فيها تمييز كل إنزيم من خلال رمز معين، مؤلف من أربعة أرقام، مفصولة عن بعضها **بنقط**.
- يدل الرقم الأول على الزمرة الأساسية من الزمر الستة.
- ويدل الرقم الثاني على الزمرة الكيميائية المرتبطة بالتفاعل (-) (COOH، OH).
- ويشير الرقم الثالث إلى التفاعل أكثر من الركازة التي يعمل عليها الإنزيم.
- والرقم الرابع هو الرقم التسلسلي للإنزيم.

الرمز الإنزيمي Enzyme Code

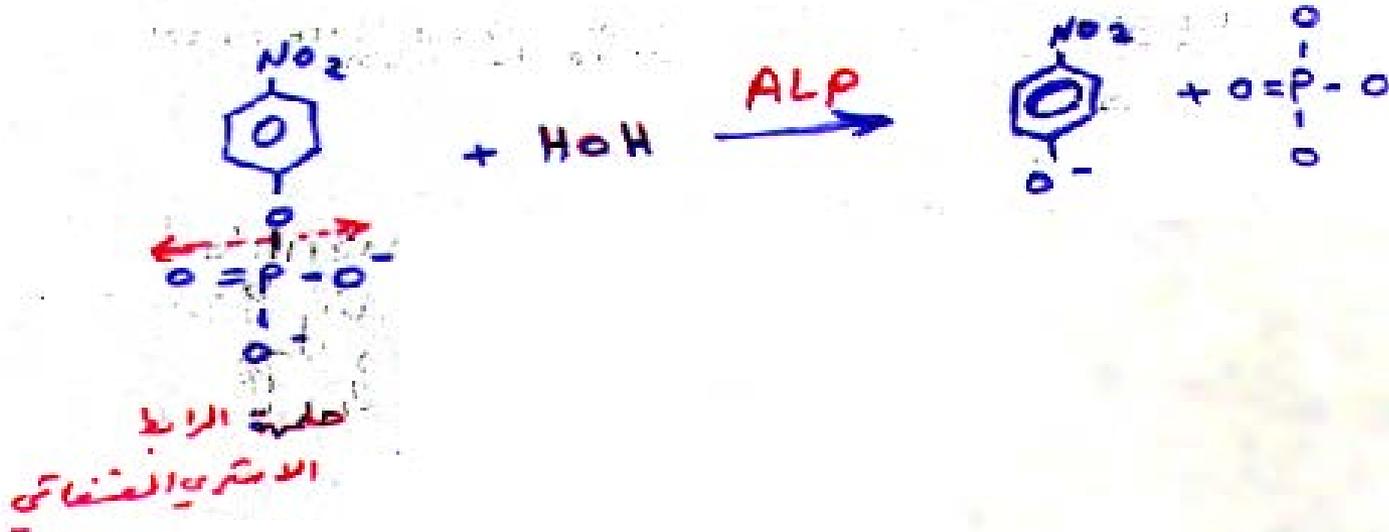
EC : 3 . 1 . 3 . 1

نمط التفاعل الذي
يحققه الإنزيم
"حلمة"

العمل العام
"حلمة رابط
استري"

العمل الخاص
"حلمة استر
فسفاتي وحيد"

الرقم الخاص بالإنزيم
"ALP"
Alkaline
phosphatase

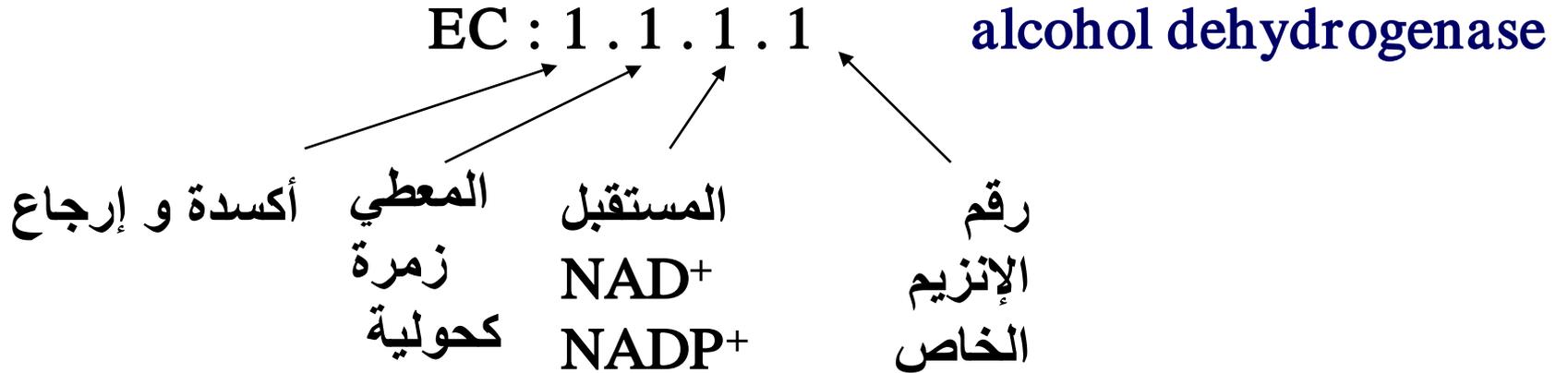


لهذا تصنف الإنزيمات إلى:

١- إنزيمات الأكسدة و الإرجاع Oxidoreductase:

تتوسط تفاعلات الأكسدة والإرجاع بين ركازتين.

رمزها الإنزيمي EC: 1.



٢- إنزيمات ناقلة :Transferase

تتقل زمرة ما (عدا الهروجين) كالزمر أحادية الكربون، والثمالات الأدهيدية، والفسفور، والكبريت، وزمر الكربوكسيل والألكيل والجليكوزيل.

رمزها الإنزيمي 2 EC:

EC : 2 . 7 . 1 . 1

هيكزو كيناز Hexo Kinase

نقل زمرة فسفورية
المستقبل
زمرة كحولية

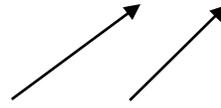
٣- إنزيمات حلمة Hydrolysis:

تتوسط حلمة الأسترات والإيترات والبيتيدات.

رمزها الإنزيمي EC: 3

EC : 3 . 2 . 1 . 1

حلمة



حلمة

غلوكونيل



حلمة

رابط

غلوكوني

ألفا أميلاز

EC : 3 . 1 . 3 . 1

حلمهة
رابط
أستري

حلمهة أستر
فسفاتي
وحيد

الفسفاتاز القلوية

٤- إنزيمات التفكك اللامائي Lyase:

تتوسط نزع الزمر الكيميائية من الركازات، تؤثر في الروابط: C-N، C-S،
C-C، C-O

رمزها الإنزيمي 4: EC:

EC : 4 . 1 . 2 . 7

الدولاز aldolase

فك رباط ألدهيدي فك رباط C-C

٥- إنزيمات المزامرة Isomerase:

تتوسط تفاعلات البينية للمماكبات البصرية والهندسية والوصفية تماكب مقرون - مفروق، سكار، ألدهيدية - خلونية.

رمزها الإنزيمي EC: 5

EC : 5 . 3 . 1 . 1

فسفو تريوز إيزوميراز

أكسدة وإرجاع
داخل الجزيء

تبديل
ألدوز- كيتوز

٦- إنزيمات الضم Ligase:

تتوسط ربط مركبين مع بعضهما، يترافق ذلك مع تفكك رابطة فسفورية في الـ ATP. وتتوسط إنشاء روابط C-N، C-C، C-S، C-O.

رمزها الإنزيمي EC: 6

بروبيونيل CoA كربوكسيلاز

EC : 6 . 4 . 1 . 3

إنشاء رباط

C-C

ضم

CO₂

أنماط الإنزيمات

- **مُؤَكِّسِدَةٌ مُخْتَزِلَةٌ، نَاقِلَةٌ، هيدرولاز، لِيَّاز، مُصَاوِغَةٌ (إيزوميراز)، ليغاز .**
- **Oxidoreductase:** ومنها كزانتين أكسيداز، غلوتاتيون ريدكتاز، غلوكوز ٦- فسفات ديهيدروجيناز.
- **Transferase:** تحفز نقل مجموعة وظيفية من ركازة إلى أخرى (ALT، AST).
- **Hydrolase:** تقوم بحلحلة الركائز (استراز، غلوكوز-٦- فسفاتاز)، غلوكوزيد هيدرولاز.
- **Lyase:** تحفز نزع جزيئات صغيرة من ركازات كبيرة (فوماراز، أرجينوسكسيناز، هيسثيدين دي كربوكسيلاز).
- **Isomerase:** مسؤولة عن مصاوغة المركبات مثل: تريوزفسفات إيزوميراز، UDP-غلوكوز إيبى ميراز.
- **Ligase:** تعمل على دمج ركازتين معاً مثل: غلوتامين سينثيتاز، DNA ليغاز.

خصائص الإنزيمات:

- ❖ لها خصائص البروتينات " تمسخ – تعطل بالحرارة".
- ❖ تتعلق الفاعلية بالبنيتين الثانوية والثالثية.
- ❖ pH : تؤثر على الحالة الشاردية للإنزيم.
- تبدل بنيوي.
- تبدل الشحنة للجمل أو الثمالات الوظيفية في الموقع الفعال.
- تمسخ الإنزيم في pH عالية أو منخفضة جداً.

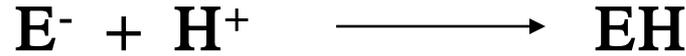
عمل الببسين في pH حامضة (1.1-2.6).
عمل الفسفاتاز القلوية في pH قلوية (10.4).

pH : تؤثر في الحالة الشاردية للركازة أيضاً.

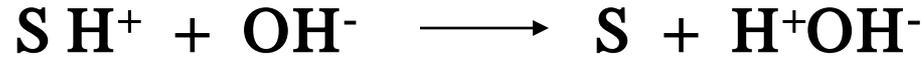


إنزيم ركازة إنزيم – ركازة

pH منخفضة (H^+) بيئة حمضية يتم تعديل شحنة الإنزيم (يفقد شحنته السالبة)



pH عالية (OH^-) بيئة قلوية تفقد الركازة شحنتها الموجبة.

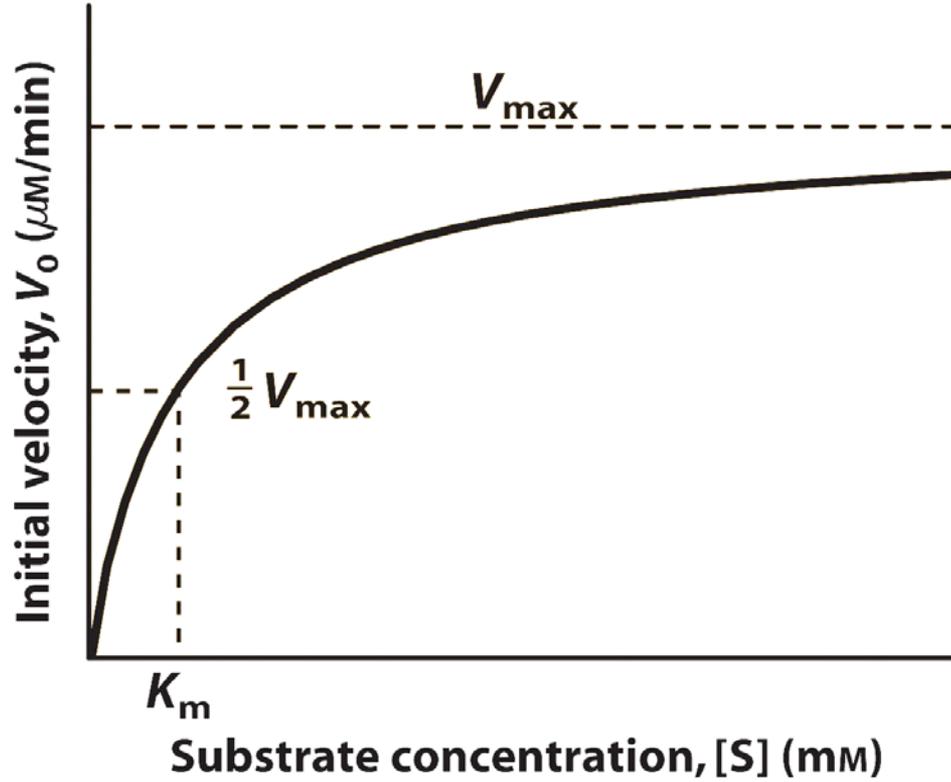


الأشكال EH و S لا يمكنها أن تتفاعل وبالتالي في قيم عالية أو منخفضة ينخفض التركيز الفعال لشارديتي الإنزيم والركازة، ويعني ذلك بالتالي انخفاض سرعة التفاعل الإنزيمي.

- **الحرارة:** الحرارة تزيد من الطاقة الحركية لجزيء الإنزيم، تزداد سرعة التفاعل الإنزيمي بارتفاع الحرارة (تضاعف الفاعلية كل ١٠ درجات).

- **تركيز الركازة:** كلما زاد تركيز الركازة زادت سرعة التفاعل الإنزيمي إلى أن يشبع الإنزيم بالركازة V_{max} (سرعة التفاعل العظمى).

إن كمية الركازة المطلوبة لإنجاز 1/2 سرعة التفاعل العظمى V_{max} .
تعبّر عن ثابتة ميكائيليس K_m للإنزيم والركازة.



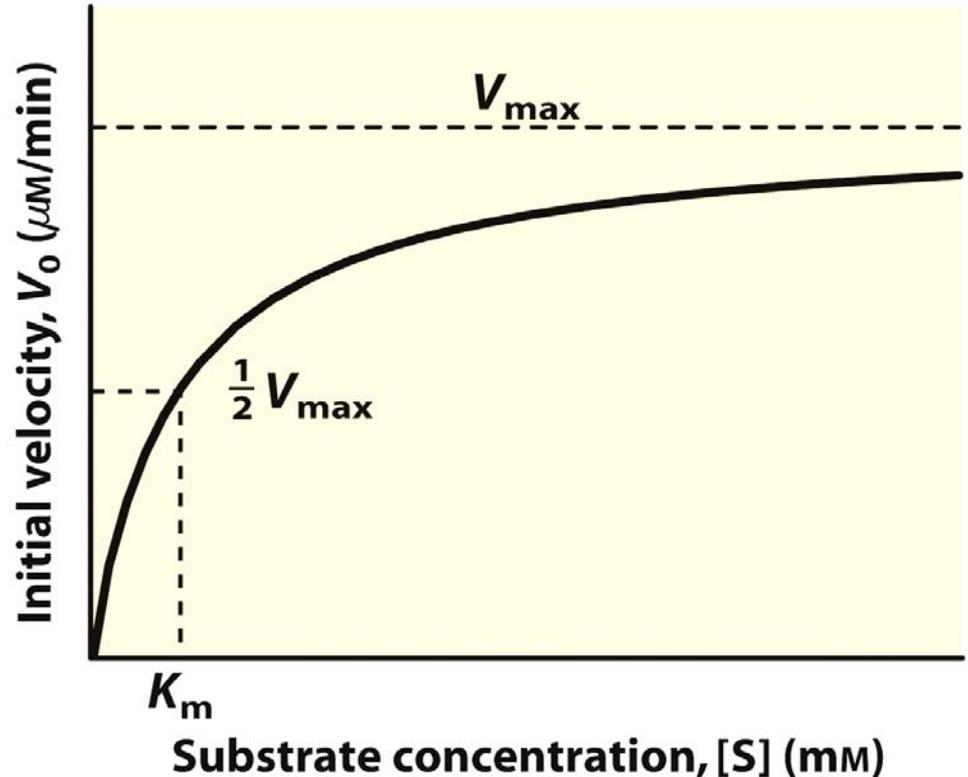
في بداية التفاعل الإنزيمي: تتناسب سرعة التفاعل مع تركيز الإنزيم، وبعد الوصول إلى حال التوازن، فإن ثابتة التوازن تتعلق بتركيز الناتج وتركيز الركازة.

$$K_{eq} = \frac{[P]}{[S]}$$

Enzyme Kinetics



Effect of substrate concentration on the initial velocity of an enzyme-catalyzed reaction



Michaelis-Menten kinetics

initial rate measurements

$$[S] \gg [E]$$

$$[ES] \sim \text{constant}$$

$$V_0 = K_2 [ES]$$

$$V_0 = \frac{V_{\max} [S]}{K_m + [S]}$$

$$K_m = \frac{k_2 + k_{-1}}{k_1}$$

Michaelis constant



Leonor Michaelis
1875-1949



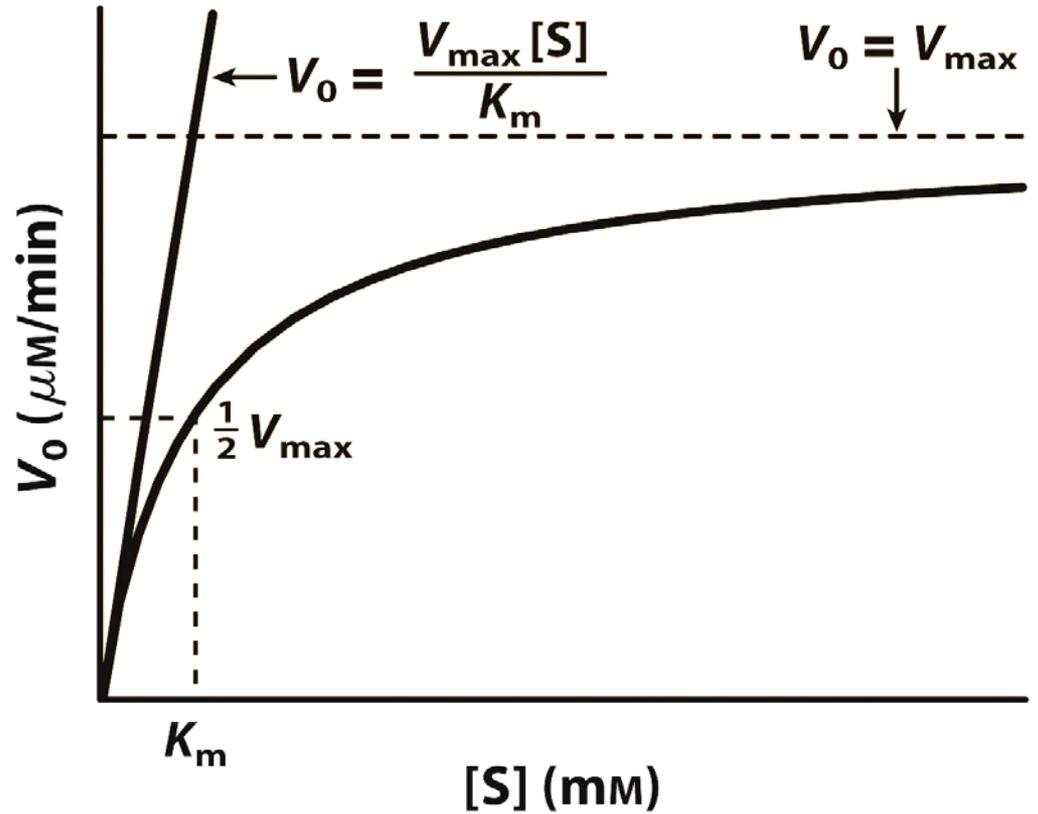
Maud Menten
1879-1960



$$V_0 = \frac{V_{\max} [S]}{K_m + [S]}$$

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$

Dependence of initial velocity on substrate concentration



When $k_m \gg [S]$

When $[S] \gg k_m$

$$V_0 = \frac{V_{\max} [S]}{K_m}$$

$$V_0 = V_{\max}$$

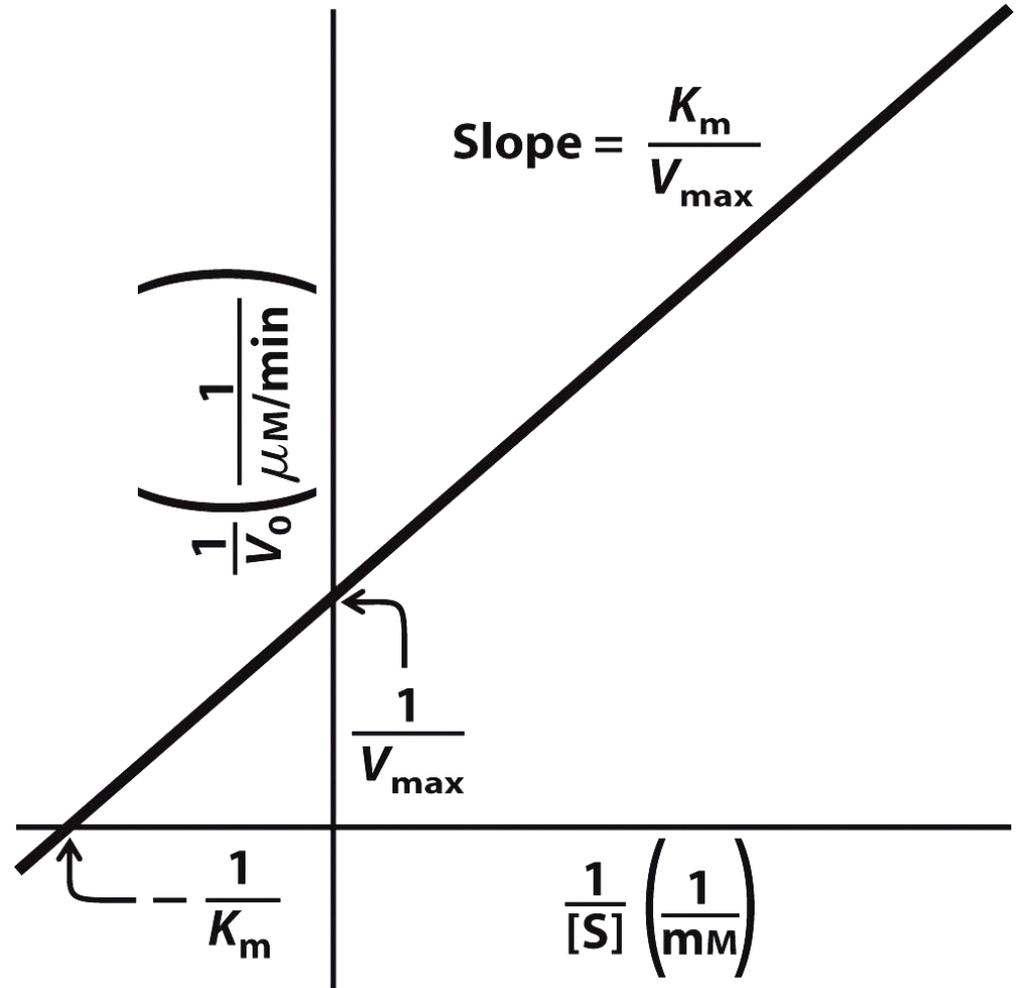
A double-reciprocal or Lineweaver-Burk plot

$$V_0 = \frac{V_{\max} [S]}{K_m + [S]}$$



$$\frac{1}{V_0} = \frac{K_m}{V_{\max} [S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$

Lineweaver-Burk equation



العوامل المؤثرة في عمل الإنزيمات

تتأثر فعالية الإنزيمات بعدة عوامل منها :

❖ درجة الحرارة :

- درجة الحرارة المثالية هي التي تؤدي إلى فعالية عظمى للإنزيمات. وارتفاع درجة الحرارة يؤدي إلى زيادة طاقة التفعيل، حيث تتضاعف سرعة التفاعل إذا ارتفعت درجة الحرارة بمقدار 10 درجة مئوية. لكن الارتفاع يجب أن يكون محدوداً لأن الحرارة المرتفعة تؤدي إلى تمسخ البروتينات.
 - والحرارة المثالية لمعظم إنزيمات الجسم بين 35 و 40°م.
- ❖ pH التفاعل: القيمة المثالية 4 - 9. وتختلف هذه القيمة من ركازة لأخرى.

❖ **تركيز الإنزيمات:** في بداية التفاعل تكون السرعة الابتدائية متناسبة طردياً مع تركيز الإنزيم. وتزداد سرعة التفاعل بزيادة تركيز الركازة أيضاً.

❖ **تركيز المنتجات:** تراكم المنتجات تسبب انخفاض في سرعة التفاعل الإنزيمي (حيث تشغل المواقع الفعالة في كل الإنزيمات).

❖ **تأثير المنشطات والتهمات الإنزيمية:** تزداد فعالية الإنزيمات بوجود الشوارد المعدنية والتهمات الإنزيمية.

❖ **الزمن:** الزمن متناسب عكساً مع درجة الحرارة.

نوعية الإنزيمات

وهذه النوعية لها ثلاثة أنماط مختلفة:

- النوعية في الكيميائية الفراغية **stereochemical specificity**
- نوعية التفاعل الكيميائي **reaction specificity**
- نوعية الركازة **specificity substrate**

* المُنَاوَعَةُ الفَرَاغِيَّةُ Stereospecificity

• النوعية البصرية :Optical specificity

• هناك العديد من المصاوغات البصرية للركازات، ولكن واحدة من تلك المصاوغات تعمل كركازة وحيدة للإنزيم، مثل الأحماض الأمينية L، وبالمقابل هناك نوعين من الإنزيمات التي تعمل على الأحماض الأمينية L وD.

• وقد يتوافر أحد منتجات الإنزيم الذي يملك أيضاً عدة مصاوغات، لكن الإنزيم ذاته سينتج المصاوغ ذاته. فمثلاً عندما تعمل سكسينيك ديهروجيناز على حمض السكسينيك فإنها تنتج حمض الفورمريك ولا تعطي حمض الماليك المصاوغ.

* نوعية التفاعل reaction specificity

- قد تخضع الركازة إلى عدة تفاعلات كيميائية، لكن إنزيم واحد يحفز طريقاً واحداً فقط من التفاعلات؛ مثال oxaloacetic acid يخضع إلى عدة تفاعلات، وكل تفاعل يشرف عليه إنزيم واحد فقط.

* نوعية الركازة specificity substrate

- وتنطوي على تحت النوعية المطلقة والنوعية النسبية. والنوعية المطلقة نادرة مثل: اليورياز التي تعمل فقط على اليوريا. والنوعية النسبية تقسم إلى نوعية بالنسبة للرابطة ونوعية بالنسبة للزمرة.

• **ونوعية الزمرة** نجدها في الببسين الذي يعمل على حلمة ثمالات الليزين والأرجينين. والكيموتريسين الذي يعمل على حلمة ثمالات من الأحماض الأمينية العطرية.

• **نوعية الرابطة** كما في الإنزيمات الحالة للبروتين، غلوكوزيداز، ليباز، والتي تعمل على حلمة الروابط الببتيدية، والغلوكوزيدية، والاسترية على الترتيب.

الكيمياء الحيوية ١ - د. فايزة القبيلي - المحاضرة السابعة

فئة بحث الإنزيمات

Enzymes

Enzyme Inhibitors مثبطات الإنزيمات

تفقد الإنزيمات فعاليتها عندما يتم تمسخها، و تفقد البنية الوظيفية لها. والسبب في ذلك هو المواد الكيميائية أو المعدلات السلبية. وقد تكون مواد عضوية أو شوارد لا عضوية.

• يتم تثبيط الإنزيمات بثلاث طرق:

• تثبيط تنافسي (عكوس)؛

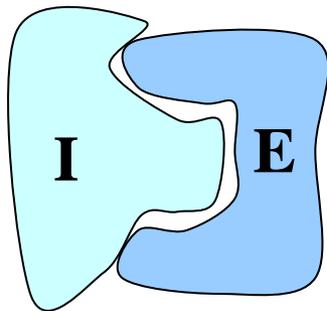
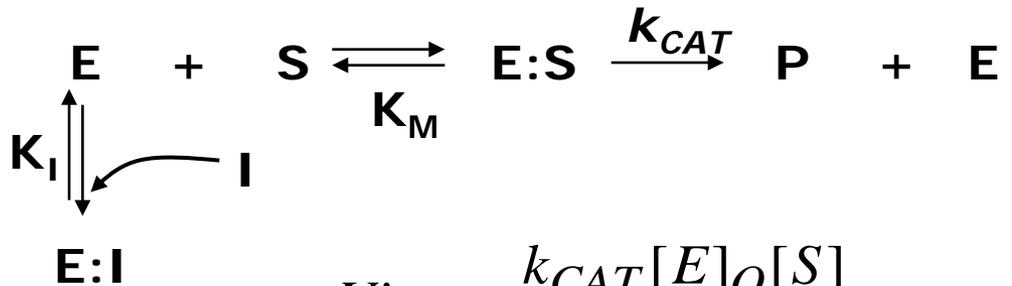
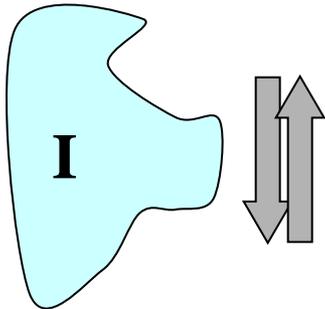
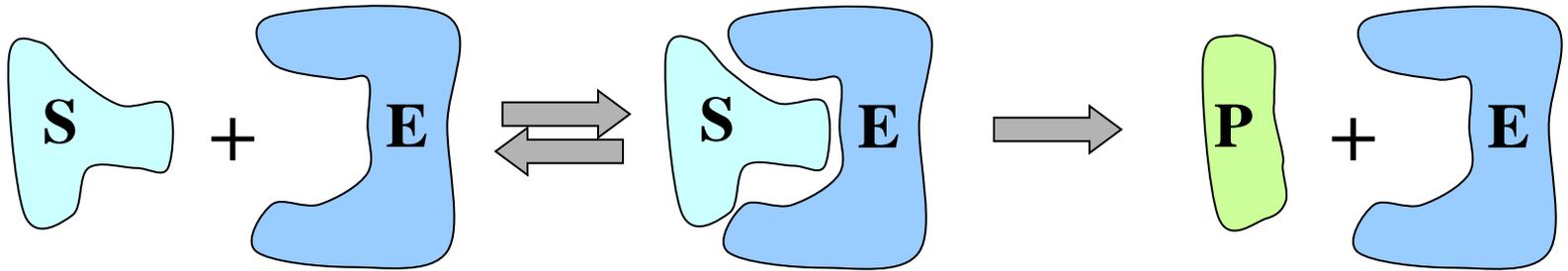
• تثبيط لا تنافسي (عكوس، أو لا عكوس)؛

• تثبيط تفارغي allosteric inhibition.

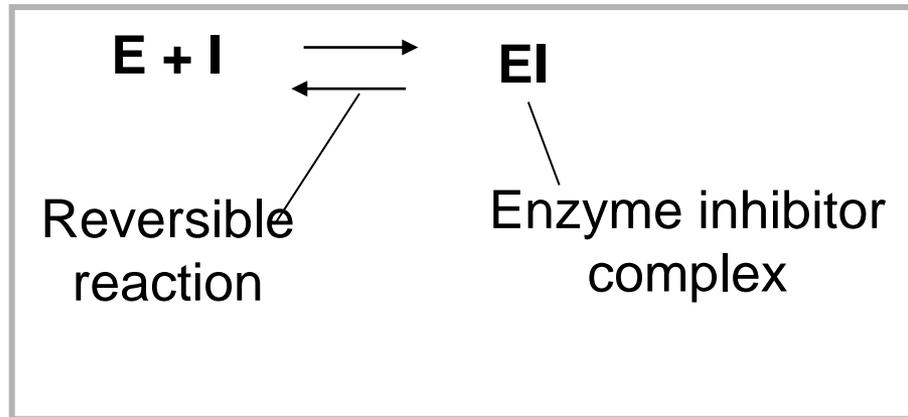
١- التثبيط التنافسي Competitive inhibition

يحدث هذا التثبيط عندما يشغل الموقع الفعال في الإنزيم بمادة مغايرة للركيزة الخاصة بالإنزيم، لكنها مشابهة لها بنيوياً وكيميائياً. وهو نوع من التثبيط العكوس.

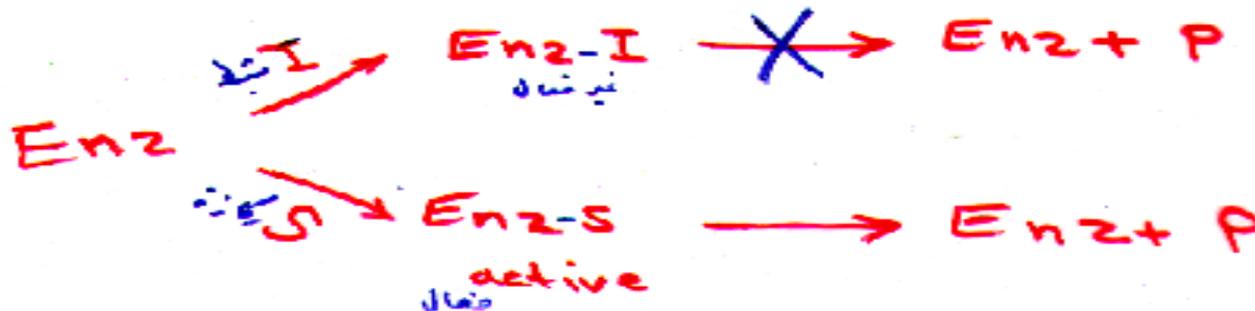
□ **Competitive Inhibition**



$$V_i = \frac{k_{CAT} [E]_0 [S]}{K_M \left(1 + \frac{[I]_0}{K_I}\right) + [S]}$$



- يتشكل مزيج من E-S و E-I لكن تعتمد كميتهما على:
- ألفة الإنزيم لكل من الركيزة Substrate و المثبط inhibitor؛
 - كمية المثبط و الركيزة؛
 - زمن حضانة الإنزيم مع الركيزة و المثبط.
- وتتخفف الألفة بين الإنزيم و الركيزة بازدياد تركيز المثبط.



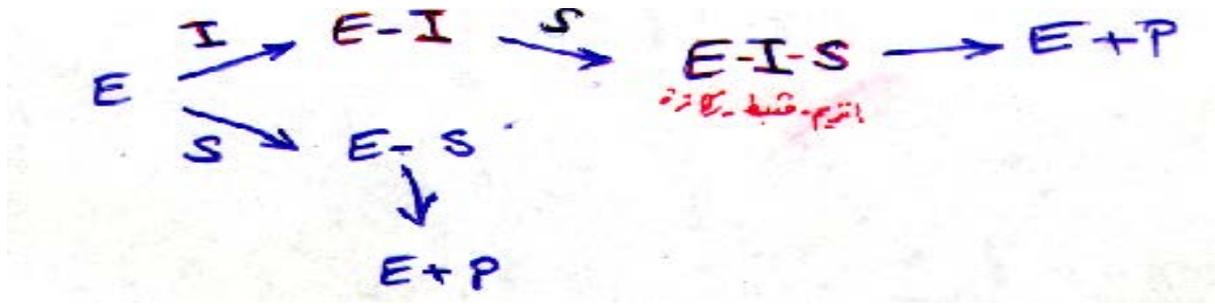
أمثلة على التثبيط التنافسي

- **ألوپورينول:** مثبط تنافسي للكانتئين أكسيداز، أي يمنع أكسدة مركبات الكزانئين، وتشكيل حمض أليوريك، ولذلك يُستخدم لمعالجة النقرس.
- **السلفوناميد:** مشابه بنيوياً لـ BABA الضروري لنمو البكتريا بتشكيله لحمض الفوليك، وبالتالي السلفوناميد مضاد لنمو البكتريا.
- **الميتوتريكسات:** البنية الكيميائية هي: ٤-أمينو N15 ميثيل فوليك أسيد. مشابه بنيوياً لحمض الفوليك، ومثبط تنافسي للفوليك ريدكتاز ويمنع تشكيل FH4. ويمنع اصطناع الـ DNA.
- **مثبطات MAO:** تعمل MAO على أكسدة الكاتيكولأمينات (مثل الأدرينالين Ad والنورأدرينالين NE، والأمفيتامين و الإيفدرين المشابهان للكاتيكولامين بنيوياً)، لذلك يزداد مفعول الكاتيكولامين عند استخدام هذه الأدوية.

يتراجع التثبيط بزيادة تركيز الركازة.

٢ - التثبيط اللا تنافسي Non-competitive Inhibition

يحدث عندما يكون المثبط غير متمائل مع الركيزة لا كيميائياً ولا بنيوياً. حيث يرتبط المثبط مع مناطق مختلفة من الإنزيم، مما يخفض من سرعة التفاعل الإنزيمي (السرعة العظمى للتفاعل). وهو يقسم إلى عكوس و لا عكوس.



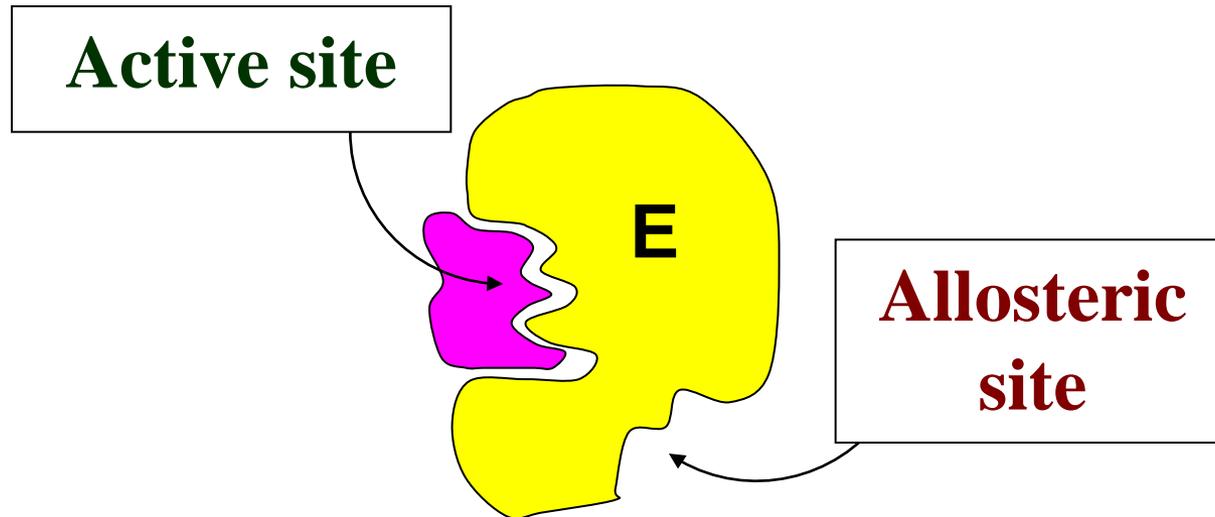
- التثبيط اللا تنافسي العكوس: إذا تم انفكاك المثبط عن الإنزيم دون أن تتبدل الفاعلية الإنزيمية.

- التثبيط اللا تنافسي اللا عكوس: يحدث في حال انخفاض أو انعدام الفاعلية الإنزيمية. وقد يكون بتأثير Hg^{+} ، Ag^{+} (شوارد معدنية ثقيلة)، أو عوامل مؤكسدة، حيث تنقص فاعلية الإنزيمات، ويتعلق التثبيط بتركيز هذه المثبطات.

٣ - البدالة: التثبيط التفارغي

The switch: Allosteric inhibition

Allosteric means “other site”



Enzyme Inhibition (Mechanism)

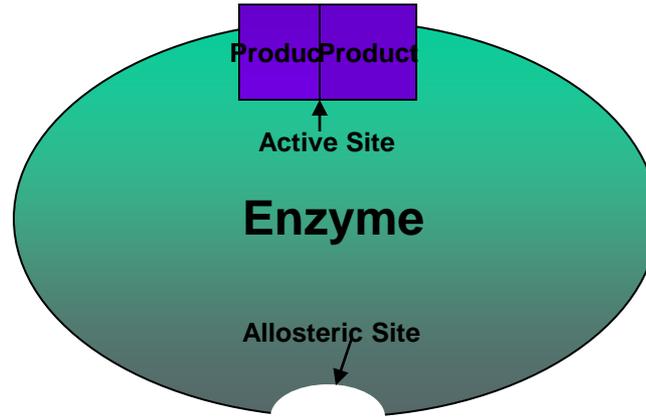
	▶ Competitive	□ Non-competitive	⬢ Uncompetitive
Cartoon Guide	<p>Substrate</p> <p>Inhibitor</p> <p>Compete for active site</p>	<p>Different site</p>	<p>Uncompetitive</p>
Equation and Description	$E + S \rightleftharpoons ES \rightarrow E + P$ $+ I$ \updownarrow EI	$E + S \rightleftharpoons ES \rightarrow E + P$ $+ I$ \updownarrow $EI + S \rightarrow EIS$	$E + S \rightleftharpoons ES \rightarrow E + P$ $+ I$ \updownarrow EIS
	[I] binds to free [E] only, and competes with [S]; increasing [S] overcomes Inhibition by [I].	[I] binds to free [E] or [ES] complex; Increasing [S] can not overcome [I] inhibition.	[I] binds to [ES] complex only, increasing [S] favors the inhibition by [I].

Enzyme Inhibition (Plots)

	▶ Competitive	▣ Non-competitive	◀ Uncompetitive
Direct Plots	<p>v_0 vs $[S], \text{mM}$. V_{\max} unchanged, K_m increased to K_m'.</p>	<p>v_0 vs $[S], \text{mM}$. V_{\max} decreased to V_{\max}', K_m unchanged ($K_m = K_m'$).</p>	<p>v_0 vs $[S], \text{mM}$. Both V_{\max} and K_m decreased to V_{\max}' and K_m'.</p>
Double Reciprocal	<p>$1/v_0$ vs $1/[S]$. Intersect at Y axis. $1/V_{\max}$ and $1/K_m$ marked.</p>	<p>$1/v_0$ vs $1/[S]$. Intersect at X axis. $1/V_{\max}$ and $1/K_m$ marked.</p>	<p>$1/v_0$ vs $1/[S]$. Two parallel lines. $1/V_{\max}$ and $1/K_m$ marked.</p>

Substrate

Normal Enzyme Function



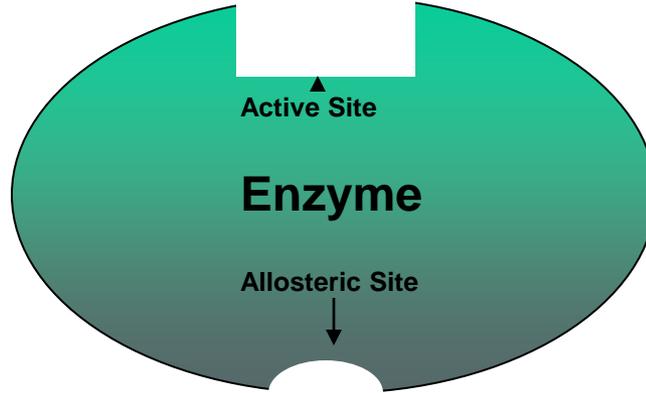
الوظيفة السوية للإنزيم:

- تلتصق الركيزة بالإنزيم في المقر الفعال وتحفز تشكيل ناتج.
- زيادة تركيز الركيزة يزيد سرعة التفاعل إلا أن تصبح المقدرات الفعالة بكاملها مشغولة.

Substrate

Competing Molecule

التثبيط التنافسي Competitive Inhibition



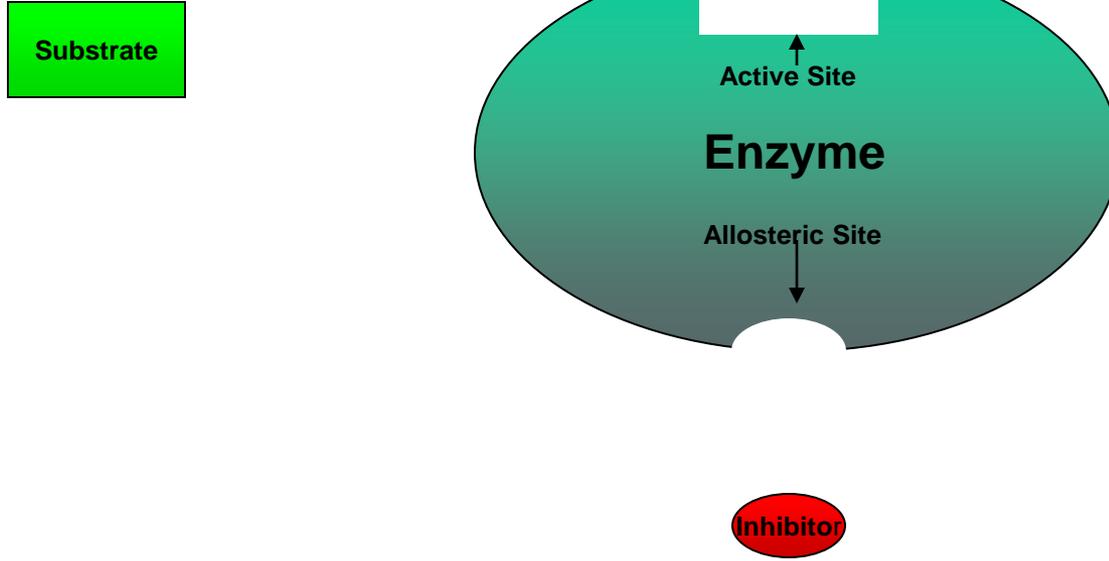
التثبيط التنافسي

- يتنافس جزيء مشابه للركيزة لكنه غير فعال على الارتباط بالمقر الفعال للإنزيم، ويمنع الركيزة من الارتباط مع الإنزيم، فلا يحدث تفاعل.
- زيادة تركيز الركيزة يمكن أن يتغلب على التثبيط.
- الأدوية هي غالباً مثبطات تنافسية competitive inhibitors.

Competitive Inhibition

- Example: Ethanol is metabolized in the body by oxidation to acetaldehyde, which is in turn further oxidized to acetic acid by aldehyde oxidase enzymes. Normally, the second reaction is rapid so that acetaldehyde does not accumulate in the body.
- A drug, **disulfiram (Antabuse)** **inhibits** the aldehyde oxidase which causes the accumulation of acetaldehyde with subsequent unpleasant side-effects of nausea and vomiting. This drug is sometimes used to help people overcome the drinking habit.

التثبيط اللاتنافسي Non-competitive Inhibition



التثبيط اللاتنافسي

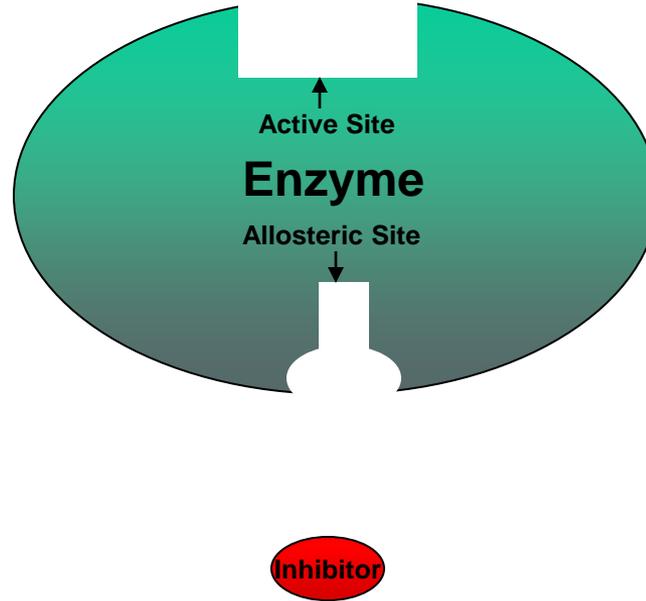
- يرتبط الجزيء المثبط بمقر التثبيط (allosteric site) inhibition site. وهذا يمنع ارتباط الركيزة ولا يحدث التفاعل.
- زيادة تركيز الركيزة لا يتغلب على التثبيط.
- مثال على ذلك التثبيط بالتقييم الراجع feedback inhibition

Non-competitive Inhibition

- If the inhibition is at a place remote from the active site, this is called allosteric inhibition. Allosteric means "other site" or "other structure". The interaction of an inhibitor at an allosteric site changes the structure of the enzyme so that the active site is also changed.
- Since many enzymes contain sulfhydryl (-SH), alcohol, or acid groups as part of their active sites, any chemical which can react with them acts as a noncompetitive inhibitor. Heavy metals such as Ag^+ , Hg^{2+} , Pb^{2+} have strong affinities for -SH groups.
- Nerve gases such as diisopropylfluorophosphate (DFP) inhibit the active site of acetylcholine esterase by reacting with the hydroxyl group of serine to make an ester.

Substrate

التثبيط غير التنافسي Uncompetitive Inhibition



التثبيط غير التنافسي

- ترتبط الركيزة بالإنزيم وتعديل المقر الفعال لتسمح للمثبط بالارتباط.
- يبدل هذا الإنزيم ليمنع التفاعل على المقر الفعال.
- زيادة تركيز الركيزة غير مرغوب به.

Uncompetitive Inhibition

- An example of clinical importance is the use of Li^+ ions to treat manic depression, the effectiveness of which has been attributed to the uncompetitive inhibition of *myo*-inositol monophosphatase by Li^+ .

تنظيم فعالية الإنزيمات

يجري التنظيم بالتعديل التساهمي العكوس وغير العكوس.

• التعديل التساهمي غير العكوس

يتم إفراز بعض الأنزيمات بشكلها غير الفعال (طلائع الإنزيمات، وفي موقع التفاعل يجري حلمة الروابط الببتيدية الخاصة إما إنزيمياً، أو بسبب تبدلات في قيم الـ pH لتتحول إلى الشكل الفعال.

مثال: يتحول الببسينوجين إلى ببسين، و البلازمينوجين إلى بلازمين. وبعد الحلمة لا يمكن العودة مرة أخرى إلى الشكل الأولي (طليعة الإنزيم).

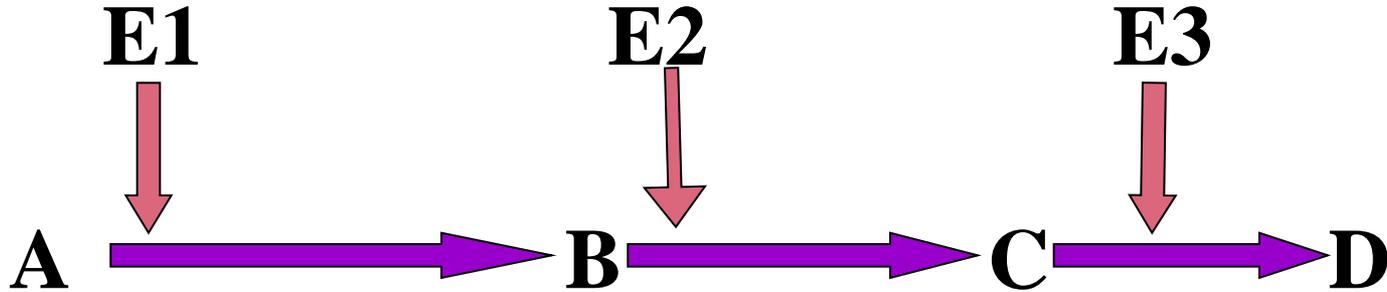
• التعديل التساهمي العكوس

يجري بإضافة أو نزع زمر الفسفور، أو الأدينيل، وهناك العديد من الإنزيمات تختلف في أشكالها الفعالة (فقد تكون مفسفرة، أو غير مفسفرة) كما يتطلب التفاعل.

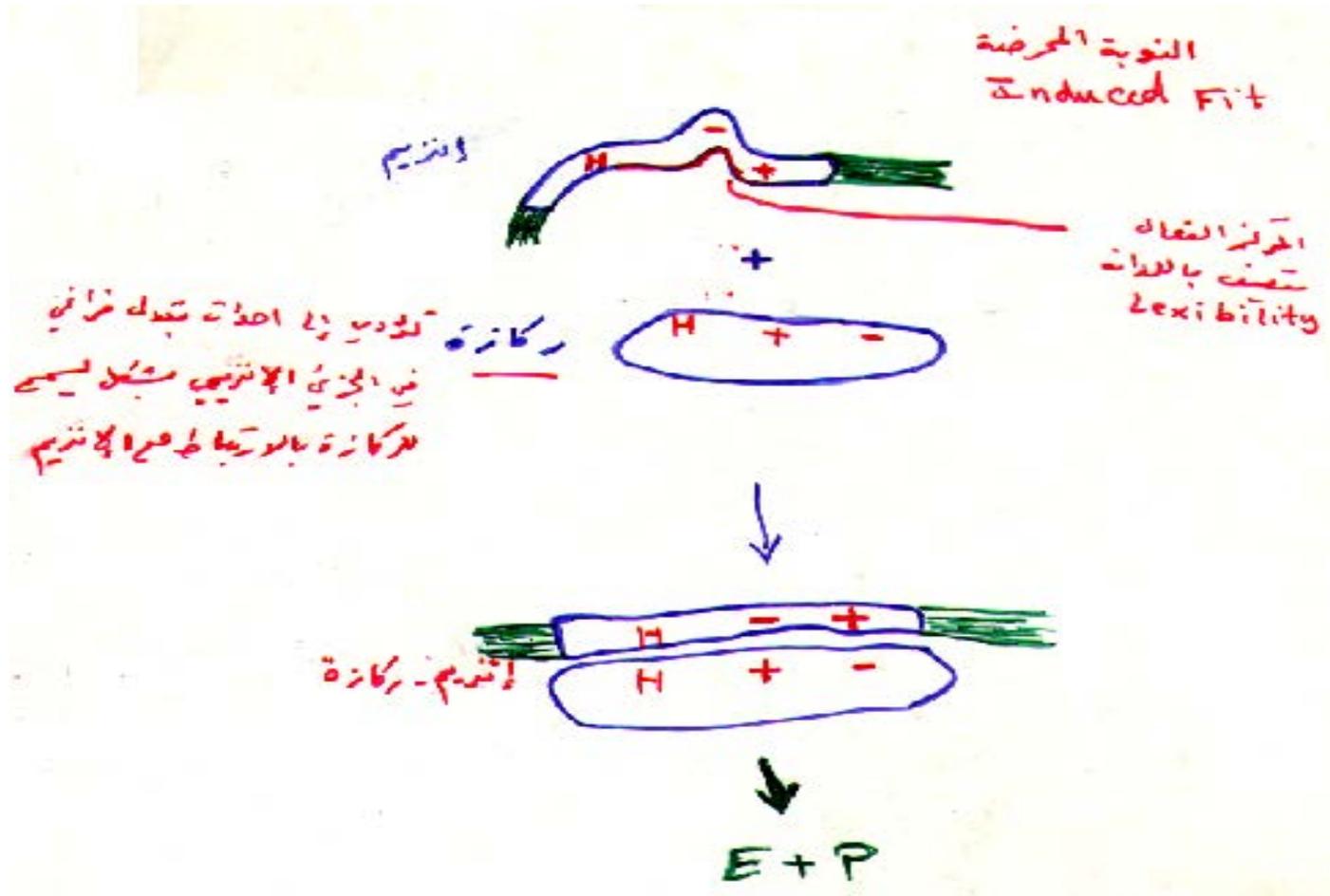
مثال: تعمل البروتين كيناز في العضلات على فسفرة الفسفوريلاز كيناز، والجليكوجين سينتيتاز.

تنظيم اصطناع الإنزيمات

- تركيز الإنزيمات عامل ضروري مسؤول عن الفعالية الإنزيمية، وبما أن الإنزيمات هي بروتينات بطبيعتها، فإن اصطناعها يتم تحت سيطرة الجينات.
- التثبيط بالتلقيح الراجع
- التراكيز المرتفعة من الناتج D تؤدي إلى تثبيط تحول A إلى B. أي D مثبط ارتجاعي لـ E1.
- التثبيط بالتلقيح الراجع التآزري التأثير المثبط بسبب ازدياد اثنين أو أكثر من المنتجات النهائية.



يستند التفسير الحديث لآلية فعل الإنزيمات إلى: طراز النوبة المحرصة
Induced fit للمركز الواسطي، حيث يتصف هذا المركز باللدانة **Lexibility**
 بحيث تؤدي الركيزة إلى إحداث تبدل فراغي في الجزيء الإنزيمي وبالتالي يمكن
 للركيزة أن ترتبط مع الإنزيم.



مصدر الإنزيمات

- إنزيمات مشتقة من البلازما: تعمل على ركازات موجودة في البلازما (مثل إنزيمات التخثر).
- إنزيمات مشتقة من الخلايا: تملك فعالية عالية في الخلايا و تفيض إلى الهيولى، و تُقسم إلى:
 - إفرازية: مشتقة بشكل أساسي من الغدد الهاضمة وتعمل في الفراغ خارج الخلوي.
 - استقلابية: تتوسط الاستقلاب.
- و تدخل الإنزيمات المشتقة من الخلية البلازما بمقادير صغيرة نتيجة لـ :
 - التقدم في عمر الخلية.
 - الانتشار عبر أغشية الخلايا غير المتخرية.
 - و تغادر البلازما نتيجة لـ :
 - إزالة التفعيل.
 - تقويض الجمعية العامة للبروتين.
 - و نادراً الإطراح في البول و الصفراء.

الآليات المحتملة المسؤولة عن الإطراح الشاذ :

- يمكن أن ترتفع الإنزيمات بفعل الأمراض التي تحرض على:
 - زيادة معدل تحررها.
 - نقصان معدل الإطراح أو التوزع.

١ - زيادة المستويات المصلية

A- زيادة التحرر: بسبب

* **نخر الخلايا** و يعتمد النموذج الناتج على :

- الإنزيمات الموجودة بشكل طبيعي في النسيج.

- نمط النخر و اتساعه.

* **زيادة نفوذية غشاء الخلية بدون تتخر الخلية**، كما في:

- المرحلة المبكرة من التهاب الكبد الفيروسي قبل ظهور اليرقان (S-GPT).

- الحثل العضلي المتقدم (الدولاز، S-GOT، CPK).

* **زيادة إنتاج الإنزيم ضمن الخلية**: تصادف أثناء المعالجة بالأدوية البانية للبروتين.

* زيادة في المصدر النسيجي للإنزيمات بسبب:

- زيادة معدل الإنتاج في الخلايا.
- أو زيادة عدد الخلايا أو الكتلة الخلوية (كالسرطان).

B- خلل الأطراح / التوزع:

* زيادة مستويات ALP، LAP المصلية لدى مرضى اليرقان الانسدادي.

* ارتفاع الإنزيمات في المرض الكلوي.

٢ - انخفاض الإنزيمات المصلية :

A- نقص تشكل الإنزيم بسبب:

- وراثي: فمثلاً في داء ويلسون ينخفض السيرولوبلازمين.
- مكتسب:

- في التهاب الكبد (ينخفض الكولين استراز الكاذب بسبب نقص انتاجه)

- أمراض البنكرياس (انخفاض أميلاز المصل).

B- التثبيط الإنزيمي:

فمثلاً تنخفض مستويات الكولين استراز الكاذب في التسمم بمبيدات الحشرات.

C- انخفاض العامل التميم.

وحدة فعالية الإنزيم المصلي

• يعبر عن الفعالية الإنزيمية بوحدات دولية

International units (IU)

• **التعريف:**

IU : فعالية الإنزيم التي تحول مكمول واحد من المادة

كل دقيقة تحت الشروط المثلى ودرجة حرارة محددة

ويعبر عنها بـ IU/ml.

قيمة الإنزيم المصلي

- **القيمة التشخيصية:** مثلاً : المعايير الإنزيمية لـ CK في يوم الاحتشاء المصلي تكون مفيدة للتشخيص إذا كانت تغيرات ECG غير مجدية للتشخيص.
- **في التشخيص التفريقي :** يفيد في التمييز بين مرضين متشابهي الأعراض أحدهما فقط يسبب ارتفاع إنزيم معين لا يرفعه الآخر (كالتمييز بين احتشاء العضلة القلبية والانصمام الرئوي حيث يترافق كل منهما مع ألم صدري).

LDH



GOT

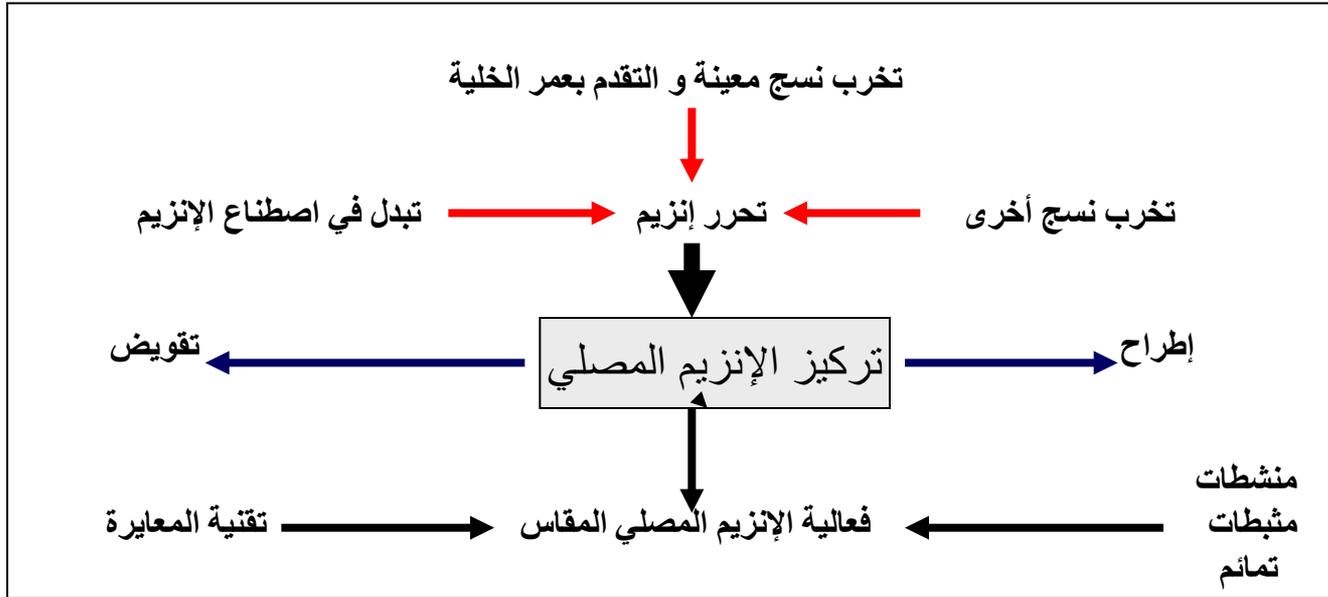


طبيعي

احتشاء العضلة القلبية

الانصمام الرئوي





القيمة التشخيصية للإنزيمات

الإنزيمات أساس الوظيفة الخلوية، أي خلل في إنشائها (بسبب الوراثة أو البيئة) يؤدي إلى تخريب الوظيفة الخلوية، وهي تقسم حسب ضرورتها إلى :

١- إنزيمات ضرورية لحياة الخلية

بدونها تموت الخلية، منها الإنزيمات الضرورية لاصطناع DNA و RNA و البروتين و ال-ATP.

٢- إنزيمات ضرورية لوظيفة معينة في الخلايا

بدونها يتشوش الاستقلاب، وهي تشاهد في بعض العيوب الوراثية التي تؤدي إلى عوز إنزيمي وبالتالي بعض الأمراض (عوز G6PD).

٣- إنزيمات غير ضرورية لوظيفة الخلايا

لا يؤدي غيابها إلى حدوث عيب صريح.

الأهمية التشخيصية لبعض الإنزيمات

- ١- الليباز Lipase: تزداد في التهاب المعثكلة الحاد، وسرطان المعثكلة.
- ٢- الأميلاز Amylase: تزداد في التهاب المعثكلة الحاد، و في التهاب الغدة النكفية.
- ٣- التربسين Trypsin: تزداد في التهاب المعثكلة الحاد.
- ٤- الفسفاتاز القلوية: تزداد في انسداد القناة الصفراوية، وفي داء باجيت (التهاب العظم المشوه)، وسرطانات العظم.
- ٥- الكولين استراز: تنخفض في الأمراض الكبدية، سوء التغذية، الأمراض الخمجية الحادة، داء باجيت، و في القصور الكلوي المزمن.
- ٦- ناقلات الأمين: وهي تضم
 - أ- SGOT (AST): ترتفع في أمراض الكبد الحادة، وفي احتشاء العضلة القلبية.
 - ب- SGPT (ALT): ترتفع في أمراض الكبد الحادة.

٧- نازعة الهيدروجين اللبنية Lactate dehydrogenase (LDH): تزداد في إحتشاء العضلة القلبية، وفي ابيضاض الدم الحاد والمزمن .

٨- كرياتين فسفو كيناز (CPK) : تزداد في احتشاء العضلة القلبية، والحتل العضلي Muscular dystrophy.

الإيزوإنزيمات Isoenzymes

- هي أشكال متعددة multiple forms للإنزيم.
- لها القدرة على تحفيز التفاعل المميز للإنزيم.
- تختلف في بنيتها لكونها ناتجة جينات genes بنيوية مختلفة. ويمكن أن تكون هذه المواضع الجينية على صبغيات مختلفة (الفسفاتاز القلوية لها عدة إيزوإنزيمات "مشيمية، كبدية، معوية"، الأميلاز لها إيزوإنزيمات "معتكلي ولعابي".

Allelozymes الأيلوزيمات: أشكال أخرى للإنزيم تنجم عن الموضع الجيني نفسه .

هناك أشكال أخرى للإنزيم قد تنتج عن مسببات غير وراثية، تنجم عن تعديل يصيب خطوات ما بعد الترجمة Post-translational.

تختلف الإيزوإنزيمات عن بعضها في :

- الفاعلية التحفيزية؛

- pH المثلى؛

- الخصائص الفيزيائية (وزن جزيئي، تعطيل حراري، رحلان كهربائي).

- الخصائص الكيميائية (مثل الاستجابة لمثبطات كيميائية مختلفة).

يمكن معايرة الإيزوإنزيمات بعدة طرق:

١- الرحلان الكهربائي: نتيجة اختلاف الشحنة، واختلاف الوزن الجزيئي.

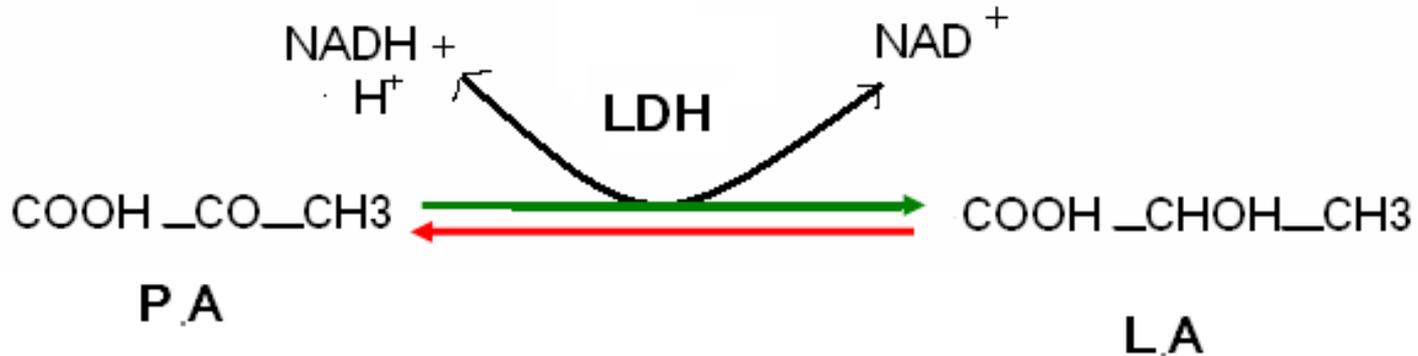
٢- استخدام مثبطات كيميائية نوعية: مثل الحموض الأمينية الميسرة، واليوريا.

٣- طرق فيزيائية: مثل التعطيل الحراري.

قيمة و أهمية الإيزوانزيمات المختلفة

١- إيزوانزيمات LDH

- تحفز الأكسدة العكسية للاكتات إلى بيروفات:



- تتواجد في المصل بشكل ٥ نظائر :

(LDH1 , LDH2, LDH3 , LDH4 , LDH5)

- تفصل النظائر بالرحلان الكهربائي، ويعود الاختلاف في الرحلان لاختلاف الشحنة بسبب اختلاف المحتوى من الحموض الأمينية.

- تحفز جميعها تفاعلات الأكسدة نفسه لكن بنسب مختلفة.

- تملك درجات **pH** وقيم **Km** فضلى مختلفة.

- يعود وجود الأيزوإنزيمات للاختلاف في البنية الرباعية للبروتين الإنزيمي.

الأهمية السريرية :

- يرتفع LDH المصل عند تخرب النسيج القلبية أو الكبدية و أحياناً قد يفيد تحديد منشأ الإنزيم في التشخيص السريري.
- في المصل الطبيعي الإيزوإنزيم السائد هو LDH2 والقمة الأقل لـ LDH5.
- بينما تسود بعد احتشاء القلب الإيزوإنزيمات الأسرع ارتفاعاً و هي (LDH1 و LDH2).
- في حين انه في التهاب الكبد الفيروسي الحاد تسود الإيزوإنزيمات الأبطأ ارتفاعاً (LDH4 و LDH5).

التمييز الكيميائي بين الأيزوإنزيمات:

يتم التمييز بينها اعتماداً على :

- * الثبات في الحرارة.
- * التثبيط باليوريا.
- * التفاعل مع ركازة متغيرة.

LDH الكبدية

يتثبط باليوريا

أقل فعالية تجاه أوكسو بوتيرات

LDH القلبية

أكثر ثباتاً تجاه الحرارة

يستخدم أوكسوبوتيرات

بشكل مفضل كثمالة

* كما ترتفع إيزوإنزيمات LDH في الخبثاء، حيث يترافق كل نمط سرطاني مع ارتفاع إيزوإنزيم معين.

٢ - إيزوانزيمات CPK

النمط	السلسلة عديدة الببتيد	حركية الرحلان الكهربائي	الموجودات النسيجية
CPK-1	BB	حركية سريعة	الدماغ
CPK-2	MB		العضلة القلبية
CPK-3	MM	حركية بطيئة	العضلات الهيكلية

ويمكن فصل هذه الأيزوإنزيمات بـ :

- ١- الرحلان الكهربائي .
- ٢- كروماتوغرافيا التبادل الشاردي .

• ملاحظة :

بشكل طبيعي : CK-2 صغير جداً (يشكل ٤,٥ إلى ٢٠ % من فعالية CK الكلي في البلازما) ولا يمكن التحري عنه غالباً ، و يزداد في احتشاء القلب لحوالي ٢٠ ضعف .

٣- إيزوانزيمات الفسفاتاز القلوية

- الإيزوانزيمات الموجودة بشكل أساسي في المصل مشتقة من الكبد - العظام - الأمعاء والمشيمة

المعايرة : فصل النظائر بـ :

١- الرحلان الكهربائي

٢- التثبيط الكيميائي

٣- إزالة الفعالية بالحرارة.