

المحاضرة الاولى

ENZYMES

د . رنا طالب إبراهيم

د . نوفل شيت محمد

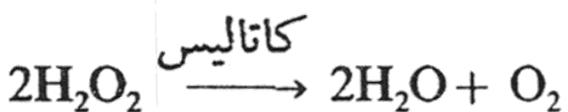
الكيمياء الحياتية النظرية

الأنزيمات

Enzymes

الأنزيمات محفزات بروتينية للتفاعلات الحياتية. تعمل بتخصص عال على جزيء (مادة أساس Substrate) معين أو على صنف من الجزيئات المعينة وتحوي الخلية الحية الواحدة ما يقارب 1000 من الأنزيمات المختلفة. وهذا ما يجعلها تعمل بكفاءة كالآلة كيميائية معقدة. والأنزيمات تشبه المحفزات الغير عضوية في كونها لا تستنفذ ولا تتغير بعد تحفيزها لتفاعل المعين. وهي تخفض طاقة التنشيط الازمة لذلك التفاعل.

غير أنها تختلف عن المحفزات غير العضوية في كونها ، تعمل بدرجة عالية من التخصص على جزيء معين أو على مجموعة جزيئات معينة تتبع لعائلة واحدة. ومتلكة القابلية على انجاز التفاعل بنسبة 100% اي من دون نواتج غير ضرورية (جانبية). كما تمتلك الأنزيمات خواص حركية مميزة كذلك فهي تمتاز بقدرتها على التحفيز تحت ظروف معتدلة من حيث درجة الحرارة وتركيز أيون الهيدروجين ، الموجودة في الخلية الحية. ويمكن توضيح خصائص العمل التحفيزي للأنزيم بالمثال ، إنzym كاتاليس Catalase الذي يحفز التفاعل التالي :



إن التفاعل أعلاه يتم ببطئ شديد بغياب الإنزيم ، ولكن تصبح سرعة التفاعل أعلاه بوجود إنزيم الكاتاليس 10^6 تحت الظروف المعتدلة . وإن جزيئة واحدة لأنزيم الكاتاليس والتي تحتوي أربعة مواقع فعالة ، تحفز هدم حوالي 90000 جزيئة H_2O_2 في كل ثانية ، وينفس الوقت الكاتاليس متخصص جداً في عمله ، فهو لا يعمل على جزيئات أخرى غير H_2O_2 .

الطبيعة الكيميائية للأنزيمات

الأنزيمات هي بروتينات تتالف من الأحماض الأمينية نفسها الموجودة في البروتين (جدول 5-1). وت تكون بوساطة الخلايا الحية و تستطيع أن تعمل بصورة مستقلة خارج الخلايا الحية. وأن الأشكال المحسنة الخاصة للأنزيمات تعود إلى وجود التعاقب (السلسل) المعين لخلفات الأحماض الأمينية التي تؤلف كل إنزيم. ويسبب كون الإنزيم مادة بروتينية ، لذا فان الواقع الفعال فيه توجد على سطح الجزيء في منطقة ذات شكل هندسي محدد ثابت ، مما يجعل الإنزيم - وبضميه الموضع الفعال - يمتلك التخصص والسيطرة لعملية التحفيز (انظر شكل 5-32- ب). وت تكون الأنزيمات من سلسلة واحدة او عدة سلاسل متعددة البيبيتيد. ولكن البعض منها يحتوي على مكونات أخرى ضرورية لفعالية الإنزيم وتسمى العوامل المرافقة (الممساعدة) cofactor وت تكون العوامل المساعدة بشكل معادن مثل المغنيسيوم Mg والحديد Fe وغيرها. أو قد تكون بشكل جزيئات عضوية معقدة تسمى بمرافقات الإنزيم coenzyme (الفصل السابع). وتحتاج بعض الأنزيمات أحياناً في عملها إلى وجود كلا من الأيونات المعدنية والجزيئات العضوية المعقدة. وعند ارتباط العوامل المرافقة بقوة مع الإنزيم فإنه يطلق عليها اسم المجموعة المترابطة Prosthetic group.

وهنالك ثلاثة أنواع من مجاميع الأنزيمات ، إعتماد على تركيبها الجزيئي :

أ- الأنزيمات المونوميرية monomeric ، وهي التي تتألف كل من جزيئاتها ، من سلسلة بيتيدية واحدة ، وهذه النوع من الأنزيمات يساعد في تفاعلات التحلل المائي hydrolytic. ribonuclease. مثال التريبيسين Trypsin وريبونوكلييس

ب- الأنزيمات الأوليكوميرية Oligomeric ، وهي التي تتألف كلاً من جزيئاتها ، من

2 – 60 سلسلة بيتيدية (وتدعى كل سلسلة بيتيدية بالوحدة الثانوية subunit). مثال أنزيم هيكسوكينيس التي تتألف كلاً من جزيئاته من أربعة سلاسل بيتيدية.

ج- معقد متعدد الأنزيمات multienzyme complex ، وهو عدد أو مجموعة من الأنزيمات مرتبطة مع بعضها ، وتشترك جميعاً في مسار ما لتحويل مادة أو مواد

الأساس إلى ناتج. مثال المعقد بايروفات ديهيدروجينيس Pyruvate dehydro

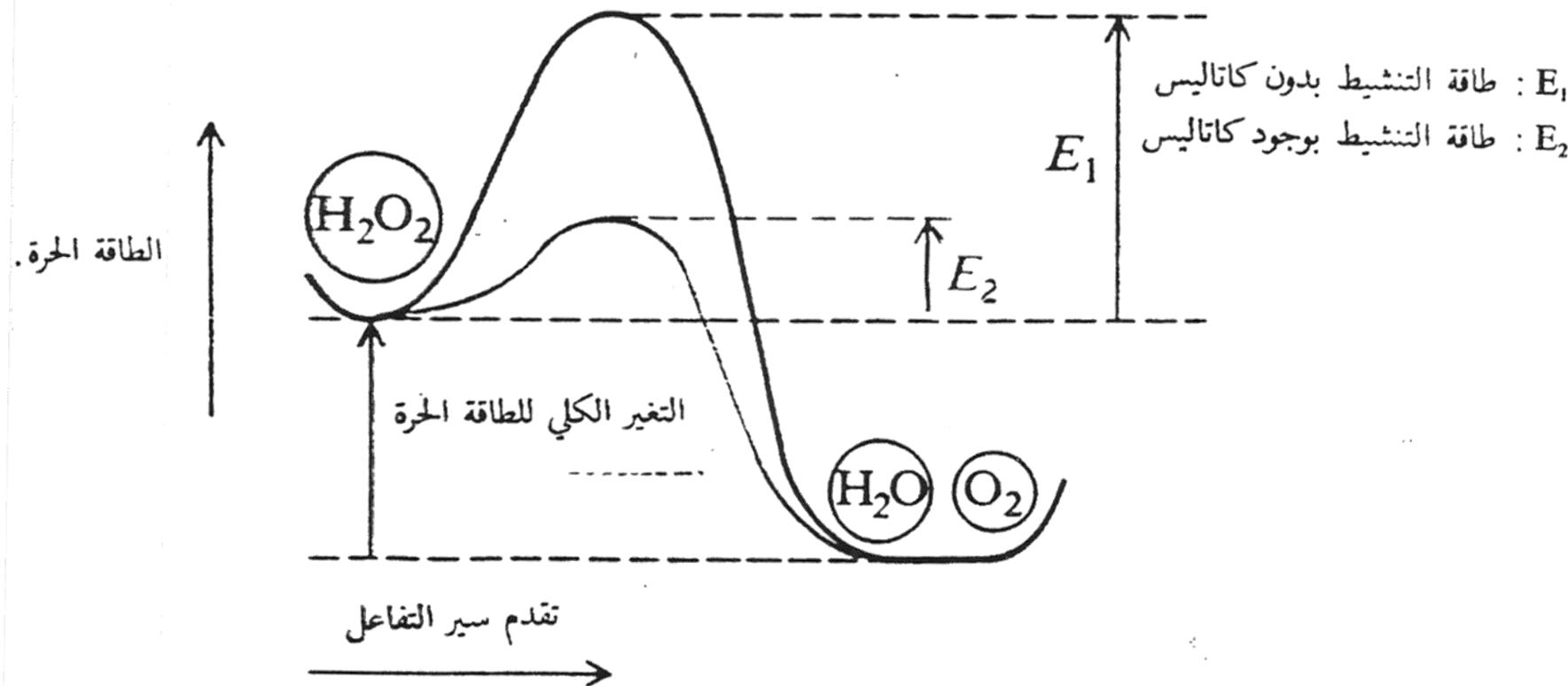
genase complex ، المكون من ثلاثة أنزيمات تشارك في تحويل البايروفات إلى

اسيتيل كوأنزيم Acetyl Co A انظر شكل (2-10).

أما طرق فصل وتنقية الأنزيمات فهي الطرق المستخدمة للبروتينات نفسها (الفصل

طاقة التنشيط وتأثير المحفز (الإنزيم) Activation energy and Effect of catalyst

إن سير تفاعل كيمياوي ، يمكن توضيحة بالشكل التالي (شكل 6 – 1) حيث توجد المادة المتفاعلة (الأساس) والنواتج ، على التوالي ، إلى يسار ويمين الحاجز الشبيه بالتل (hill). ومن الواضح أن النواتج تكون عند مستوى طاقة أوطاً من تلك للمواد المتفاعلة ، غير أن التفاعل لا يسير تلقائياً بسبب وجود الحاجز barrier ، والذي يمثل طاقة التنشيط activation energy اللازمة للتفاعل. إن إحدى الطرق لدفع التفاعل هي زيادة طاقة جزيئات المادة المتفاعلة وذلك بإستخدام الحرارة ، وبهذا فإنها ستمتلك طاقة حركية قادرة للتغلب على حاجز الطاقة energy barrier. غير أنه لا يمكن للكائنات الحية أن تستخدم الحرارة ، لأنها تعمل عند درجة حرارية واطئة نسبياً وثابتة بنفس الوقت (أي ان الكائنات الحية متساوية الحرارة isothermal ، وغير قادرة على رفع درجة حرارتها بمقدار ملموس) ، وبهذا فهي تستخدم الإنزيمات (المحفزات) لجعل التفاعل يسير بمسار مختلف ذو طاقة تنشيط أقل ، بحيث يسمح لجزيئات المادة المتفاعلة بإمتلاك طاقة حركية كافية لعبور حاجز الطاقة ، وعند الدرجة الحرارية الفسيولوجية. إن الإنزيمات لا تغير من الطاقة الحرة (ΔG) أو ثابت التوازن ، للتفاعل ، ولكنها تغير من مقدار طاقة التنشيط .



شكل (6 - 1) رسم توضيحي للطاقة في عملية هدم H_2O_2 في غياب ووجود أنزيم كاتاليس

إن جزيئات المادة المتفاعلة عندما تمتلك طاقة كافية لعبور حاجز الطاقة ، تكون غير مستقرة وتكون في حالة يطلق عليها بالحالة الإنتقالية transition state . وهذا فإن طاقة التنشيط هي الطاقة الحرية الالازمة لتحويل المواد المتفاعلة الى حالتها النشطة (الإنتقالية) ، أي الطاقة الالازمة للمواد المتفاعلة للتغلب على حاجز الطاقة .

الموقع الفعال The active site وعملية الحفز الأنزيمي Enzymic catalysis

إن خفض حاجز الطاقة energy barrier (شكل 1-6) ينجم عن إمتلاك جزئي الأنزيم شكلاً ثلاثي الأبعاد، خاصاً، ذو منطقة محددة تعرف بالموقع الفعال active site. هذه المنطقة أو الجزء من بروتين الأنزيم (الموقع الفعال) يربط الجزيئات المتفاعلة، بحيث تكون هذه الجزيئات مثبتة بوضع فراغي صحيح، ملائماً تماماً للتفاعل. وإن مخلفات الأحماض الأمينية للموقع الفعال تلعب أيضاً دوراً فعالاً، وذلك بمنحها أو سحبها إلكترونات من الجاميع الوظيفية للمادة الأساسية (المادة المتفاعلة). إن القوى التي تربط المادة الأساسية بالموقع الفعال تكون ضعيفة نسبياً وبهذا يكون بالإمكان تحرر النواتج من على سطح الأنزيم بعد اكمال التفاعل.

إن الجزيء البروتيني الكبير ذو البعد الثلاثي المعين للأنزيم، يخدم في تواجد مخلفات متباعدة عن بعض لأحماض أمينية معينة، بالتقارب والتجاور بشكل معين، لتؤلف الموقع الفعال ذو الشكل المحسامي المحدد. ويكون الموقع الفعال غالباً بشكل أحدود أو جيب في الجزء القريب من سطح الأنزيم، بحيث يلائم جزيئة مادة الأساس. وبناءً على هذا فإن هناك فرضيتان شائعتان تتضمنان إتحاد المادة الأساسية بالموقع الفعال للأنزيم.

Lock and Key hypothesis

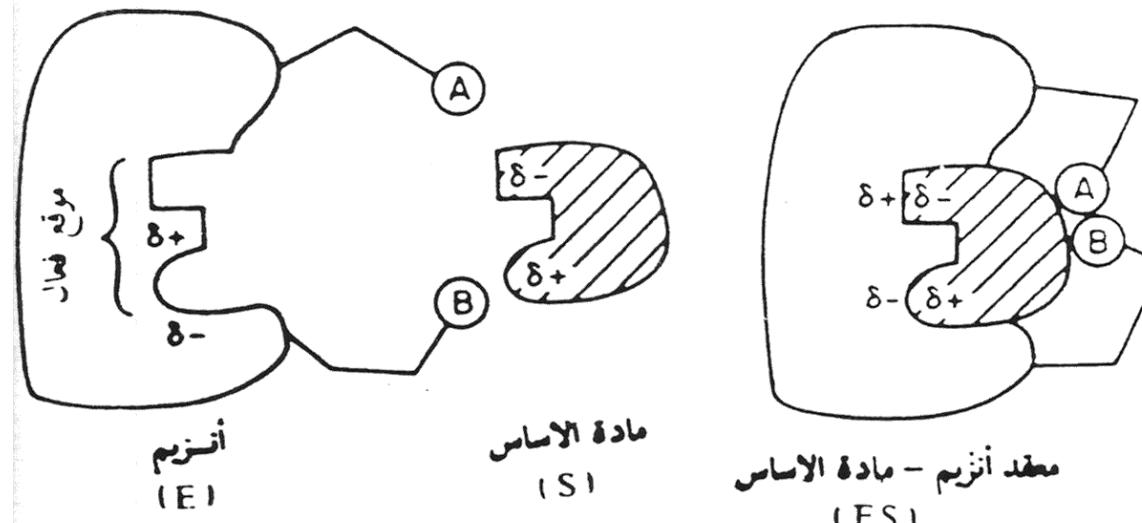
أ- فرضية القفل والمفتاح

اقترح فيشر Fisher عام 1890 ، انه في التخصص الأنزيمي يتوجب وجود تراكيب مكملة واحدة للأخرى بين الأنزيم والمادة الأساسية. وهكذا يقترن الأنزيم بمادة الأساس أثناء عملية التخفيز بشكل يكون فيه المفعول الفعال للأنزيم موافقاً (مكملأً) تماماً لل المادة الأساسية ، وهو بهذا يشبه لحد ما توافق (عمل) القفل والمفتاح . واثناء هذه العملية يصبح معقد أنزيم - مادة أساس (E-S) ، له تركيب فضائي محسّن جديد وفعال . وبهذا تتحرر مادة الأساس المُرتبة ، لتصبح مادة جديدة (ناتج) تتحرر بعدها من الأنزيم الذي يستعيد شكله الأصلي . عندئذٍ (شكل 2-6).

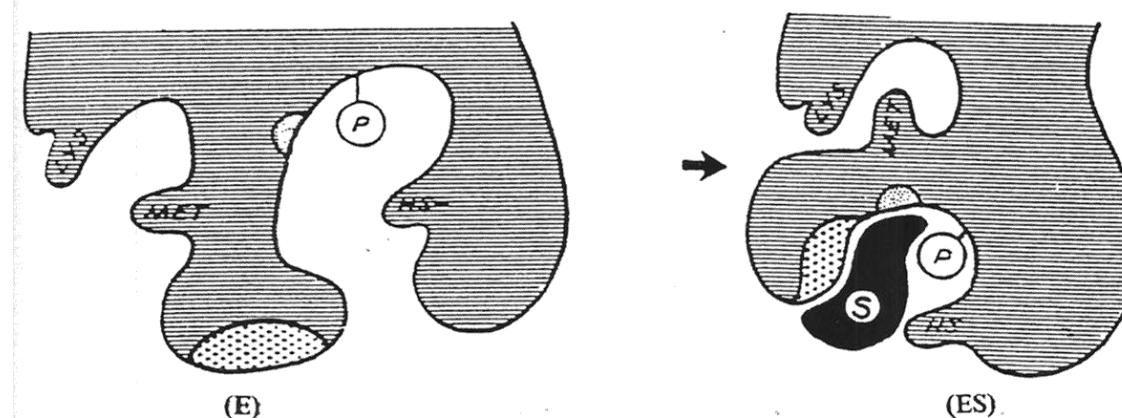
ب - فرضية كوشلاند (التوافق المستحدث) Koshland (Induced – Fit) Hypothesis

اقتراح كوشلاند فرضية التوافق (التلاؤم) المستحدث induced fit عام 1958 ، وهي تحوير لفرضية القفل والمفتاح . حيث يفترض بأن كلاً من الموقع الفعال والمادة الأساسية تمتلك نوعاً من المرونة ، وإن تركيب الموضع الفعال يكون مقارباً فقط لتركيب المادة الأساسية . وعند حدوث الإتحاد لتكوين معقد انتزيم - مادة أساس ، يحدث تغير طفيف

للهيئة المحسامية للأنزيم ، يُحسّن من التلاقي مع المادة الأساس ، ويؤدي إلى تحويل معقد أنزيم - مادة أساس إلى صورة أكثر فعالية ، فتؤدي إلى تكوين الناتج ، الذي يتحرر من الأنزيم ، وهذا يستعيد الأنزيم شكله الأصلي . شكل (6-3) .



شكل (6-2) غواص القفل والمفتاح للتدخل بين المادة الأساسية والأنزيم. يتفق الموقع الفعال للأنزيم مع شكل المادة الأساسية الأصل ص 121 المقرر



شكل (6-3) نمذج التوافق المستحدث للتداخل بين المادة الأساسية والأنزيم. تتلائم جزيئات الأنزيم عند إرتباطها مع المادة الأساسية ويتحدد الموضع الفعال شكلاً مطابقاً للمادة الأساسية بعد الارتباط بها.

المحاضرة الثانية : تكملة الانزيمات

(تسمية الانزيمات)

الدكتورة رنا طالب إبراهيم

الدكتور نوفل شيت محمد

الكيمياء الحياتية النظري

يتتألف اسم الأنزيم على وجه العموم من قسمين. الأول هو اسم مادة الأساس التي يعمل عليها ذلك الأنزيم أو أحياناً اسم الناتج. والقسم الثاني يصف نوع التفاعل المحفز، وينتهي عادةً بالقطع يس (ase). وقد عين الاتحاد العالمي للكيميائيين الحياتيين

recommended name للأسم المعتمد International Union of Biochemistry (IUB) لكل إنزيم كي يحل محل الأسم القديم الذي أطلق على ذلك الأنزيم عند اكتشافه لأول مرة. كما أن (IUB)، قد عين أيضاً إسماً نظامياً لكل إنزيم، وهو اسم مطول فيه أربعة أرقام نظامية دالة، يسبقها الاختصار E.C. (Enzyme Commission). ويشير الرقم الأول (من اليسار إلى اليمين) إلى إسم أحد الأصناف (Classes) الرئيسية الستة للأنزيمات. أما الرقم الثاني فيشير إلى إسم الصنف الثانوي Subclass لكل من الأصناف الست الرئيسية للأنزيمات (انظر جدول 6-1). ويشير الرقم الثالث إلى إسم الصنف ثانوي – الثانوي sub-subclass للصنف الرئيس للأنزيم. أما الرقم الرابع فهو رقم تسلسلي يتعين فيه إسم الأنزيم في صنفه ثانوي – الثانوي. يستخدم الأسم النظامي Systamatic names الفصل للوصف التشخيصي الدقيق للتفاعل المحفز من قبل ذلك الأنزيم في المراجع العلمية العالمية، بينما يستخدم الاسم المعتمد في الاستعمالات العامة. وفي هذا الكتاب تستخدم عموماً الأسماء المعتمدة للأنزيمات.

ان التسمية النظامية للأنزيمات والتي وضعت حسب توصيات الاتحاد العالمي للكيماويين الحياتيين عام 1972 تشمل ما يأتي :

تقسم الأنزيمات الى ستة أصناف (classes) حسب طبيعة التفاعل الذي تحفذه هذه العوامل المساعدة:

1 - الأنزيمات الموكسدة - الخازلة Oxido- reductase وهي تشمل جميع الأنزيمات التي تعمل في تفاعلات الأكسدة. مثل أنزيم كحول: NAD^+ أوكسيدوريداكتيس alcohol: NAD^+ oxidoreductase (كحول ديهيدروجينيس alcohol dehydrogenase) والم رقم 1.1.1.1. وهذا الأنزيم يعمل على مجموعة الواهبة لالإلكترونات (1.1) ومجموعة الـ NAD^+ المستقبلة للألكترونات CHOH . (1.1.1)



2 - الأنزيمات الناقلة Transferase وهي تشمل جميع الأنزيمات التي تعمل على نقل مجموعة كيمياوية من مادة أساس لأخرى. مثل نقل مجاميع الأمين، المثيل، الألکيل. الأسيل أو نقل مجاميع تحتوي على فوسفور أو كبريت. مثل أنزيم ATP: كرياتين فوسفوتانسفيريس creatin phosphotransferase (كرياتين كينيز creatin kinase) والم رقم EC 2.7.3.2. حيث يشير الرقم الأول (2) لاسم كينيز

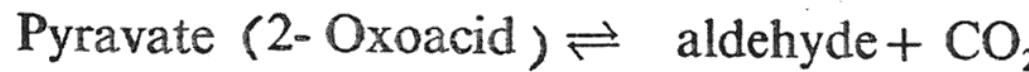
صنف الأنزيم (transferases) . ويشير الرقم الثاني (7) لاسم الصنف الثانوي للأنزيم (فوسفورtransferases phosphotransferases) . وهو الناقل لمجموعة فوسفات . ويشير الرقم الثالث (3) لاسم الأنزيم ثانوي الثاني (فوسفورtransferases) ، حيث تكون مجموعة نتروجينية مثل الكرياتين ، مستقبلاً لمجموعة الفوسفات . أما الرقم الرابع (2) فهو رقم تسلسلي يعين إسم كرياتين كينase :

$$\text{ATP} + \text{Creatine} \longrightarrow \text{ADP} + \text{Phosphocreatine}$$

3- الأنزيمات المائية Hydrolases . وهي تشمل جميع الأنزيمات التي تعمل في تفاعلات التحلل المائي . وهي تتضمن الأنزيمات الهاضمة enzymes digestive مثل الأمايليس amylase والسكريس sucrase واللبيس lipase وكذلك أنزيمات البروتينات proteases . فأنزيم لبيس البنكرياسي Pancreatic lipase يشار له بالرقم 3.1.1.3 حيث الرقم (3) يشير إلى أن الأنزيم محيء وهو يعمل على أواصر الأستر (3.1) وهي أواصر كاربوكسيلية .



4 - الأنزيمات الفاصلة بدون تميؤ lyases. تشمل جميع الأنزيمات التي تعمل على حذف مجاميع كيميائية بدون تميؤ. حيث تزيل مجموعة من مادة أساس لتكوين أصارة ثنائية أو تضييف مجموعة إلى الأصارة الثنائية للمادة الأساس ، ليتتج أصارة منفردة. وتعمل الأنزيمات على الأوصار C-S, C-C, C-N و C-O. مثال أنزيم 2- اوكسوأسيد كاربوكسي - لايس 4.1.1.1 (بايروفيت ديكاربوكسيلليس pyruvate decarboxylase) الم رقم نظامياً (4.1.1) وهو يعمل على الأصارة C-C (4.1) حاذفاً مجموعة كاربوكسيل (4.1.1) :



5 - الأنزيمات المنشورة (الماثلة) Isomerases. تشمل الأنزيمات التي تعمل على تغيير أحد متناظرات مركب ما إلى متناظر آخر له. كأنزيمات سيس - ترانس ايسوميريس cis-trans isomerases وأنزيمات إيميريس epimerases. مثال ، إنزيم ريتينال ايسوميريس retinal isomerase (الذي يتعلق بعملية الابصار) والم رقم (5.2.1.3) حيث يشير 5.2 إلى سيس - ترانس ايسوميريس cis-trans isomerase ويشير الرقم 5.2.1 إلى سيس - ترانس ايسوميريس الذي يعمل على متعدد هيدروكربونات غير مشبعة : polyunsaturated hydrocarbons all - trans - Retinal \longrightarrow 11 - cis - Retinal

6- الأنزيمات المكونة ligases. وهي الأنزيمات التي تعمل على ربط (تكوين اصرة) بين جزيئين معاً او ربط نهائياً جزئياً واحداً لتكوين شكل حلقي. وتقترب التفاعلات المحفزة بهذه الأنزيمات بتكسر اصرة بايروفوسفات pyrophosphate bond لـ ATP (ادينوسين ثلاثي الفوسفات. الفصل الثامن) او لنيوكليوتيد مشابه. مثال، الأنزيم تايروسين: t RNA ligase - ليكيس t RNA: t RNA tyrosyl: tRNA Synthetase 6.1.1.1. حيث يعمل tRNA: tRNA: هذا الأنزيم على ربط جزيئين معاً مكوناً اصراً C-O (6.1) او بصورة اكثراً دقة، فان أنزيم حامض أميني: RNA - ليكيس RNA amino acid ligase يكون الأصراً C-O (6.1)



أنواع الأنزيمات حسب التسمية المعتمدة والمستعملة غالباً (انظر الفصول 10-14)

- 1- أنزيمات الدوليس Aldolase. تعمل على فصل أو فلق الأصراً C-C لتكوين مجموعة الديهايد.
- 2- كاربوكسيليس Carboxylase. تعمل على اضافة CO_2 أو HCO_3^- الى مادة الأساس لتكوين مجموعة كاربوكسيل.

Enzyme Kinetics

علم الحركة للأنزيمات

ان علم الحركة (حركية) الأنزيمات، عباره عن دراسة سرع التفاعلات الأنزيمية والعوامل المؤثرة عليها.

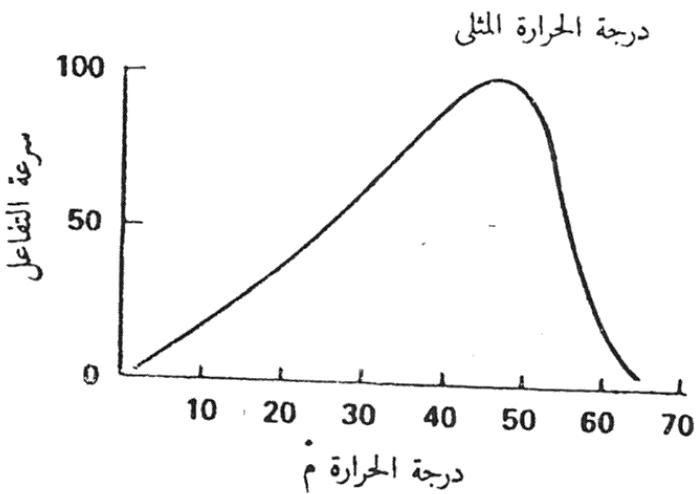
Factors affecting enzyme activity

العوامل التي تؤثر على فعالية الأنزيم

هناك عدة عوامل تؤثر على فعالية الأنزيم أهمها :

1- تأثير الأس الهيدروجيني على فعالية الأنزيم

قد تكون هناك شحنات كهربائية لمحاميع R المتأينة بالقرب من الموقع الفعال للأنزيم عند قيم pH عالية أو واطئة. مما يؤدي إلى وجود أواصر أيونية. أو تجاذب أو تنافر كهربائي من شأنه أن يعمل على زيادة أو تقليل أو منع اقتران المادة الأساسية بالأنزيم وبهذا، فإن لكل أنزيم رقم هيدروجيني معين يدعى الرقم الهيدروجيني الأمثل (الاقصى) optimal pH values ، تكون عنده فعالية الأنزيم بدرجتها القصوى. وغالباً ما تكون الـ pH المثلى أو القصوى قيمتها مقاربة لتلك الـ pH للنسيج الذي يحوي ذلك الأنزيم. مثلاً أنزيم البيسين pepsin الذي يفرز داخل المعدة له درجة pH مثلى قيمتها حوالي 2.0 (وقيمة الـ pH المعدية هي 3.2). والأنزيم البنكرياسي α أميليس α amylase عندما يصب في الأمعاء تكون الـ pH المثلى له حوالي 7.0 (وقيمة الـ pH المعدية 7.6).



الشكل (6-5) تأثير درجة الحرارة على فعالية الإنزيم

3- تأثير تركيز المادة الأساس على فعالية الإنزيم

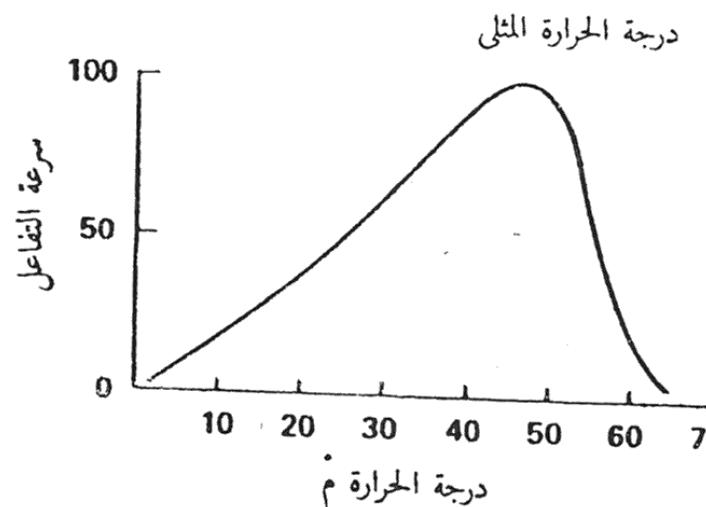
Effect of substrate concentration on enzyme activity

ان فرضية تكوين المعقد إنزيم - مادة أساس (ES) كحالة انتقالية في التفاعلات الإنزيمية ، كانت من قبل العالمان ميكائيلس ومنتين Michaelis and Menton عام 1918 حسب المعادلة البسيطة التالية :



بين الانزيم والمادة الاساس مما يسبب زيادة سرعة التفاعل. ان مدى الفعالية لمعظم الانزيمات يقع بين 10-50 م°، وعندما تزيد درجة الحرارة اكثر فان الانزيم يبدأ بفقدان خواصه الطبيعية حيث تتفكك الاواصر الهيدروجينية والقوى الاخري المسئولة عن ثباتية البناء المحدد لذلك البروتين، (شكل 5-26). وبالتالي يترسب فاقداً فعاليته (5-6).

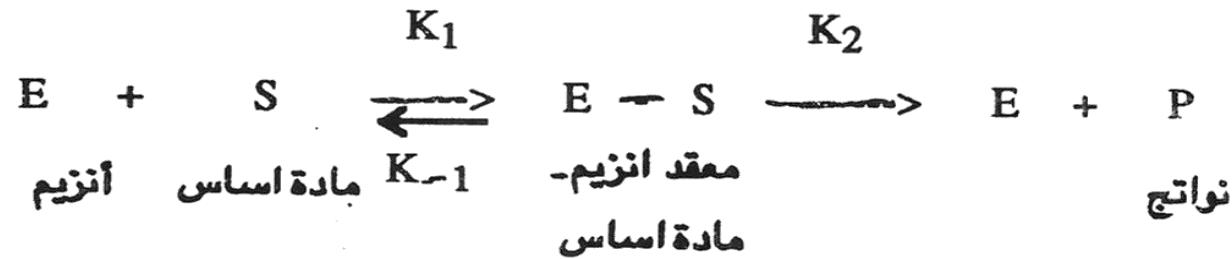
وان الدرجة الحرارية التي يكون عندها التفاعل الانزيمي في سرعته القصوى ، تطلق عليها درجة الحرارة المثلى لذلك الانزيم.



3- تأثير تركيز المادة الاباس على فعالية الانزيم

Effect of substrate concentration on enzyme activity

ان فرضية تكوين المعقد انزيم - مادة اساس (ES) كحالة انتقالية في التفاعلات الانزيمية ، كانت من قبل العالمان ميكائيلس وميتين Michaelis and Menton عام 1918 حسب المعادلة البسيطة التالية :



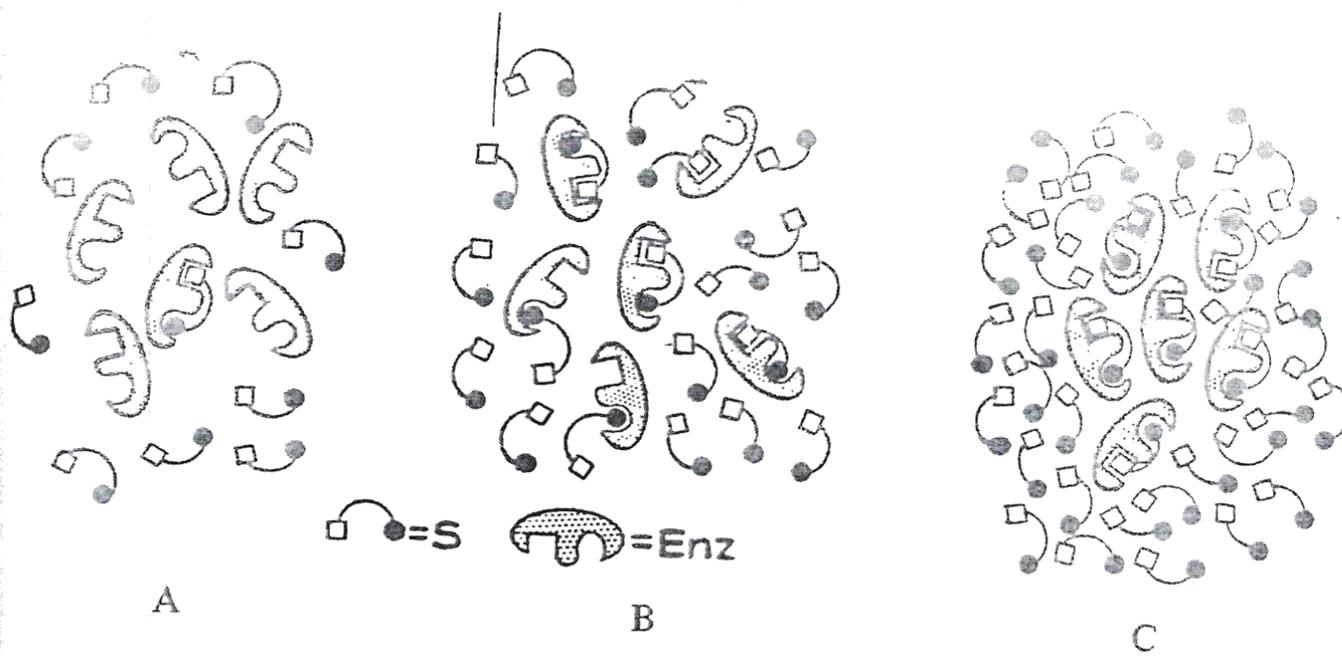
عند ابقاء تركيز الانزيم ثابتاً ، وعند التركيز الواطئ من المادة الاباس ، فإن سرعة التفاعل الانزيمي (السرعة الاولية initial velocity) تزداد بازدياد تركيز المادة الاباس . لكنه عند الاستمرار في زيادة تركيز المادة الاباس ، فإن الزيادة في معدل السرعة تتباطئ الى ان تصبح السرعة ثابتة ، بالرغم من زيادة تركيز المادة الاباس اكثر . ويطلق على هذه السرعة الثابتة عند التركيز العالى للمادة الاباس ، بالسرعة القصوى ، ويرمز لها V_{max} . maximum velocity

لقد قام العالمن ميكائيلس ومييتون بتفسير العلاقة بين سرعة التفاعل الانزيمي وتركيز المادة الاساس ، فأوضحوا انه عند استخدام تراكيز واطئة جداً من المادة الاساس في بداية التفاعل ، تكون المواقع الفعالة لجزيئات الانزيم غير مشبعة بجزيئات المادة الاساس ، وعليه فإن سرعة التفاعل (السرعة الاولية) تعتمد على تركيز المادة الاساس ، ويعبر عنها بحركة احادي الرتبة First order kinetic . وعند زيادة تركيز المادة الاساس الى درجة كبيرة ، بحيث تصبح المواقع الفعالة لجزيئات الانزيم مشبعة دائماً بجزيئات المادة الاساس (حيث تقرن بصورة مستمرة جزيئات الاساس الموجودة بوفرة ، بالموقع الفعال لجزيئات الانزيم ، حالما تتحرر جزيئات الناتج من الانزيم ، وهكذا يكون الانزيم في حالة تشبع دائماً) ، وتكون سرعة التفاعل في هذه الحالة غير معتمدة على تركيز المادة الاساس ، ويعبر عنها بحركة صفر الرتبة Zero order kinetic . وان الرسم البياني بين تركيز المادة الاساس وسرعة التفاعل يكون بشكل منحنى ذي قطع مخروطي (هایبربولک ، hyperbolic) (شكل 6-6 - ب). إن هذه الخاصية الحركية تتميز بها الانزيمات فقط دون غيرها من المحفزات .

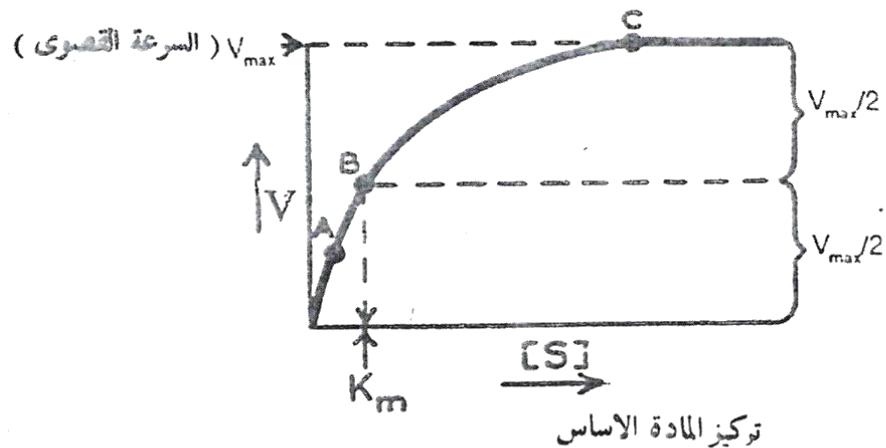
ان المعادلة الرياضية التي توضح العلاقة بين سرعة التفاعل الانزيمي وتركيز المادة الاساس والتي تحقق شكل منحنى ذي قطع مخروطي hyper bolic ، يطلق عليها معادلة ميكائيلس - مييتين : Mechaelis - Menten equation

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

حيث V ، سرعة التفاعل (السرعة الاولية) ، $[S]$ تركيز مادة الاساس ، V_{max} السرعة الاولية القصوى ، K_m ثابت ميكائيلس Mechaelis constant وهو عبارة عن تركيز المادة



شكل (6-6-أ) يمثل جزيئات الإنزيم بوجود المادة الأساسية وتركيز واطي (A) تركيز متوسط يساوي K_m (B) تركيز عالي جداً (C) وهذا متفق مع شكل 6-6 ب).



شكل (6-6-ب) تأثير مادة الأساس على سرعة التفاعل ، عند إبقاء تركيز الإنزيم ثابتاً

الاساس عندما تكون سرعة التفاعل ، تساوي نصف السرعة القصوى ، وهذا يمكن بيانه كما يأتي :

عندما يكون $[S] = K_m$ فإن :

$$V = \frac{V_{max} K_m}{K_m + K_m} = \frac{V_{max} K_m}{2 K_m} = \frac{V_{max}}{2}$$

إن القيمة العالية ل K_m تشير إلى أن للإنزيم ميلاً (affinity) قليلاً للإادة الأساس ، بينما القيمة الواطئة ل K_m ، تشير إلى أن للإنزيم ميلاً كبيراً للإادة الأساس ، وتعتمد قيمة K_m على نوعية المادة الأساس والرقم الهيدروجيني محلول التفاعل ودرجة الحرارة . وتتراوح قيمة K_m لمعظم الإنزيمات بين $10^{-6} - 10^{-1} M$ (مولار) .

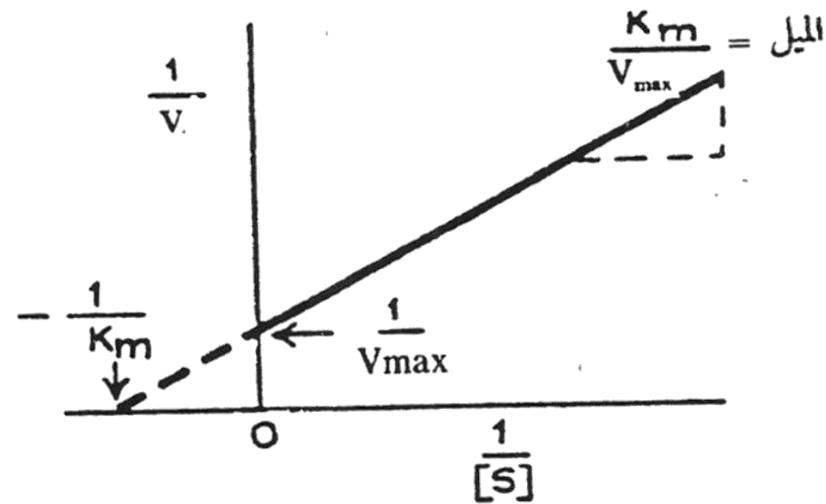
The Lineweaver – Burk plot

رسم لينويفر – بيرك البياني

عند أخذ القيمة العكssية لطرف معادلة ميكائيلس – مينتين اعلاه ، واعادة ترتيبها ، نحصل على معادلة لينويفر – بيرك Lineweaver – Burk equation :

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

وهذه المعادلة تمثل خطأ يحصل عليه بوساطة رسم $V/1$ مقابل $1/[S]$ (شكل 6-7) . يمكن ايجاد كلًا من V_{max} و K_m بدقة من هذا الرسم ، دون الحاجة إلى ايجادها بالطريقة التجريبية . كما يستفاد من الرسم عند دراسة المثبتات وانواعها .

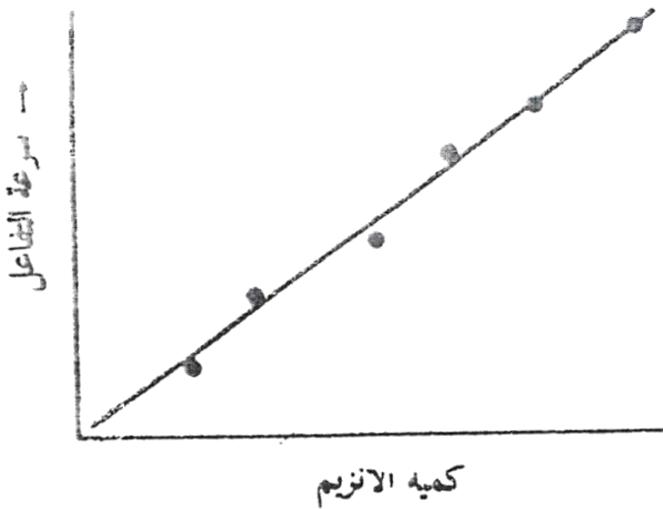


شكل (6-7) رسم لينويفر - بيرك لتفاعل إنزيمي معين.

4 تأثير كمية الإنزيم على الفعالية الإنزيمية

Effect of enzyme concentration on enzymatic activity

عند استعمال إنزيم نقي لحد ما ، فإن سرعة التفاعل تتناسب طردياً مع تركيز الإنزيم ضمن مدى واسع (شكل 6-8). وينبغي في هذه الحالة استعمال تركيز ثابت من مادة الأساس ويمقدار فائض عن حاجة الإنزيم. ويمكن استخدام هذه العلاقة لقياس كمية إنزيم ما في مستخلص لنسيج معين أو في سائل باليولوجي معين. فعند ظروف ملائمة تشمل على تركيز المادة الأساس ($K_m \times 100$) ودرجة الحرارة وpH مثليين. فإن سرعة الفعالية تتناسب مع كمية الإنزيم الموجود.



شكل (8-6) تأثير كمية الإنزيم على الفعالية الإنزيمية

Enzyme Inhibition

تشييط الإنزيم

يمكن تشييط (خفض سرعة التفاعل الإنزيمي أو إيقافه) فعالية الإنزيم، برفع درجة الحرارة أو بتغيير الـ pH أو إضافة إحدى مركبات البروتين المختلفة (الفصل الخامس). غير أن هناك عملية تشييط للإنزيم أكثر تخصصاً، وذلك بإضافة مواد كيميائية معينة، تدعى المثبّطات inhibitors، وذلك من خلال تأثيرها على مجاميع معينة للإنزيم أو للنظام الإنزيمي. ومن خلال دراسة التشييط يمكن التعرف على المجاميع الوظيفية الموجودة في الموقع الفعال للإنزيم، وآلية عمل الإنزيم في تحفيزه لتفاعل معين. كما تعطي مثبّطات الإنزيمات معلومات مفيدة في توضيح المسارات الحياتية المختلفة، وتوضّح المثبّطات أيضاً عمل بعض العقاقير والمواد السامة، والمبيدات.

Reversible inhibition

1 - التشييط العكسي

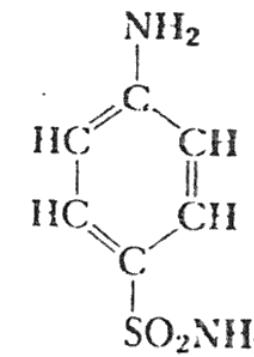
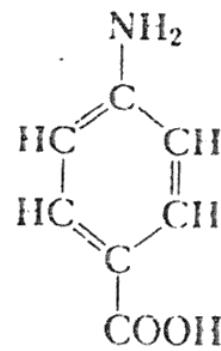
إن المثبطات العكسية reversible inhibitors، هي التي تتحدد مع الإنزيم مباشرةً ويمكن إزالتها بعملية الفرز الغشائي dialysis أو بالتخفيض، وهذا تسترجع الفعالية الإنزيمية. من أنواع التشييط العكسي:

Competitive inhibition

أ- التشييط التنافسي

في هذا النوع من التشييط، غالباً ما يكون التركيب الكيمياوي للمثبط مشابهاً ل التركيب الماده الاساس لذلك الإنزيم. وهذا فان هذا المثبط يتنافس مباشرةً مع الماده الاساس لاحتلال الموقع الفعال للإنزيم المعين وتكوين المعقد EI. مثلاً، المثبط التنافسي سلفانيل

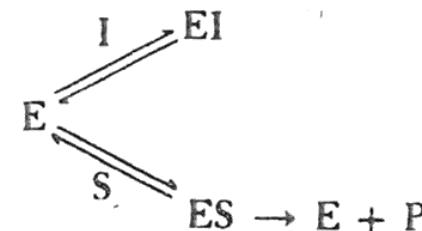
أميد Sulfanilamide تركيبيه مشابهاً للمركب حامض P- أمينو بترويل (عامل نمو البكتيريا) وهو الماده الاساس للإنزيمات المشاركة في تخليق المراافق الإنزيمي الفعال تيتراهيدروفوليت tetrahydrofolate (انظر المراافق الإنزيمية ، الفصل 7 وتكوين الحياني للبيورين ، الفصل الرابع عشر) في البكتيريا. وهذا يستخدم هذا المثبط كعلاج للحد من نمو البكتيريا. ويعتمد التشييط التنافسي على تركيز المثبط والماده الاساس. فكلما إزدادت نسبة تركيز المثبط إلى تركيز الماده الاساس ، كلما إزداد التشييط ، وبالعكس.



حامض P أمينوبترويك

سلفانيل أميد

ويستعمل غالباً رسم لينويفر- بيرك للتحقق من التثبيط التنافسي او غيره. في التثبيط التنافسي يتفاعل المثبط (I) مع الإنزيم (E) عكسيًا، ليكون المعقد غير الفعال (EI). وإن سرعة تكوين ناتج التفاعل تعتمد على تركيز المعقد الفعال ES.

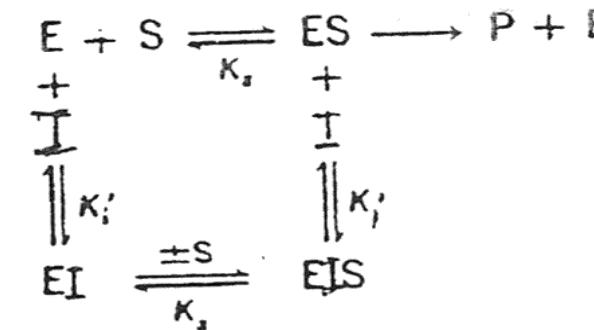


وكلاً كان هناك كمية وافية من المادة الأساس في التفاعل ، فإنه سيحصل على نفس قيمة V_{max} ، غير أن قيمة K_m ستزداد بازدياد تركيز المثبط التنافسي. (شكل 6-9-أ). وهذا يمكن التغلب على هذا النوع من التثبيط بزيادة تركيز المادة الأساس للتفاعل الإنزيمي المعين.

Reversible noncompetitive inhibition

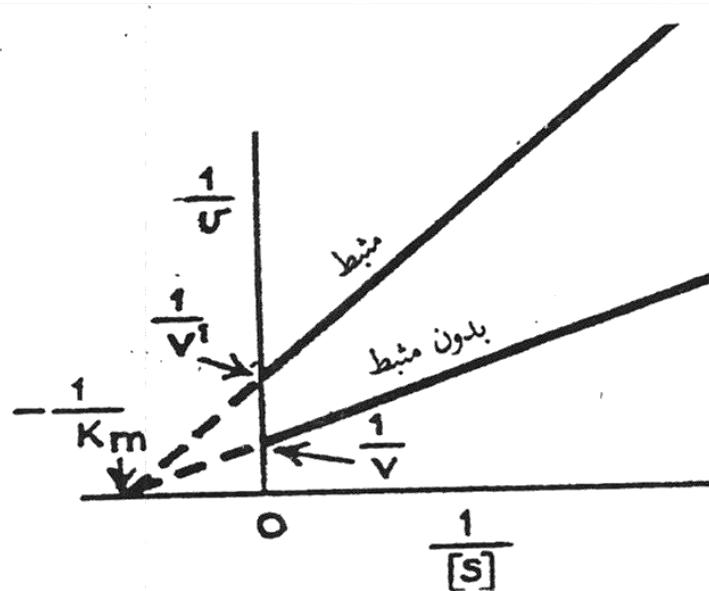
ب. التثبيط غير التنافسي العكسي

في التثبيط غير التنافسي ، يكون تركيب المثبط ، لا يشابه تركيب المادة الأساس ، او قد يشابه قليلاً. يرتبط المثبط غير التنافسي عادة مع الإنزيم في موقع آخر مختلف عن الموقع الفعال ، وبغض النظر فيها اذا كان ذلك الإنزيم حراً او مرتبطاً بمادة الأساس . وفي هذه الحالة يكون بالامكان تكوين كلاً من المعقد EI و EIS ، كما في المعادلات التالية :

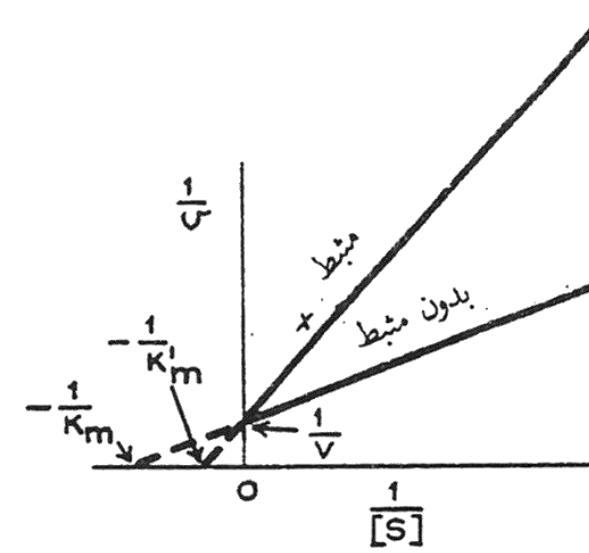


إن المعقد EIS يمكن ان يتحلل ليعطي الناتج ، ولكن بمعدل سرعة أقل مما هو عليه لتحلل ES ، وبهذا يكون التفاعل الانزيمي المعين أبطأ مما هو عليه بغياب هذا النوع من المثبطات.

ان ارتباط هذا النوع من المثبطات بالإنزيم يؤدي الى تحريف جزئ الإنزيم بعض الشيء وخفض فعاليته وهذا فان المثبطات غير التنافسية العكسيه ، تقلل من قيمة V_{ma} بينما لا تؤثر على قيمة K_m للتفاعل الانزيمي المعين (شكل 6-9- ب) وذلك على فرض ان المادة الأساس لها نفس الميل affinity للارتباط مع كل من E و EI.



شكل (6-9-ب) رسم لينويفر- بيرك للتبيط
غير التنافسي العكسي



شكل (6-9-أ) رسم لينويفر- بيرك
لتبيط التنافسي

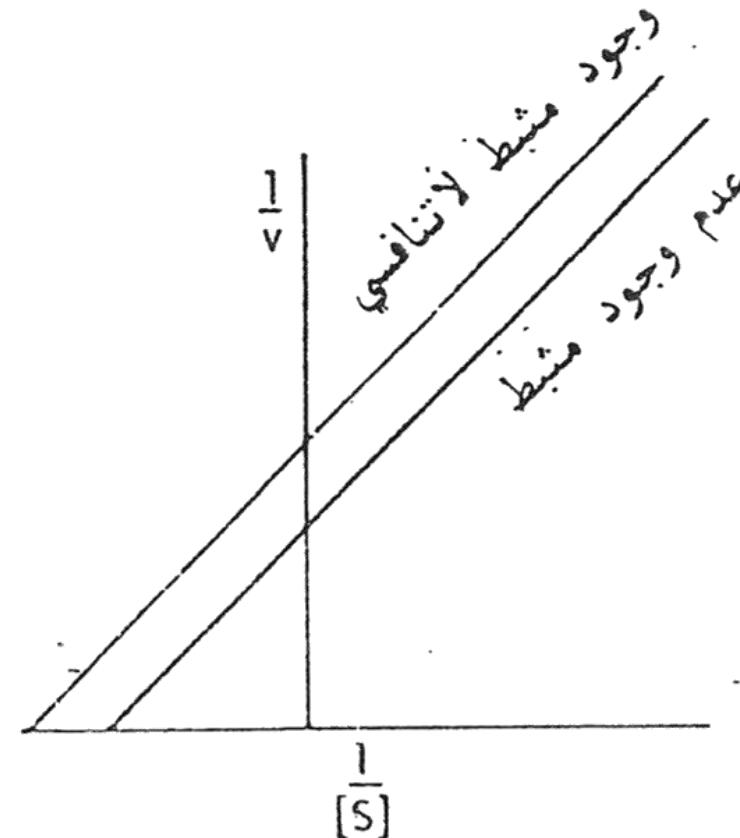
Uncompetitive inhibition

ج - التبيط اللاتنافسي

يتحد المثبط اللاتنافسي في هذه الحالة مع المعقد ES فقط ، لتكوين EIS كما هو موضح في المعادلة التالية



ويعد المثبت اللاتنافسي جزءاً من المثبت غير التناافسي العكسي ، إذ كلاهما يحتويان على المعد EIS. في هذا النوع من التثبيط ، تنخفض قيمة السرعة القصوى وكذلك قيمة K_m للتفاعل الانزيمى المعين (شكل (6-9- ج)).



شكل (6-9- ج) : رسم لينويفر- بيرك للمثبت اللاتنافسي

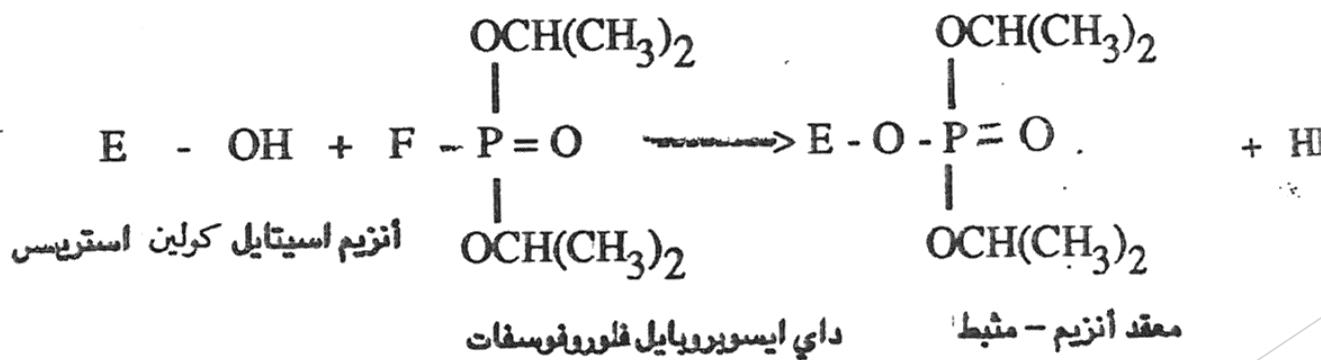
٢- الشيط غير العكسي (تسنم الإنزيم).

Irreversible inhibition (Poison of enzymes)

هناك مثبطات (سموم) غير عكستية للإنزيمات ، مختلفة ، مثل المركب أيدواسيتاميد iodoacetamide ، أيونات المعادن الثقيلة (مثل Ag^+ ، Hg^{2+} ، التي تتحد بقوة مع مجاميع ثايلول لبعض الإنزيمات) ، السيانيد والمواد المؤكسدة. إن المثبطات غير العكستية تتحد بقوة مع الإنزيم ، بحيث لا يمكن فصلها عن الإنزيم بالتخفيض أو عملية الفرز الغشائي ، وهذا الارتباط ينؤول إلى تحريف الإنزيم وخفض فعاليته ثم توقفها كلية.

إن تركيب هذه المثبطات لا يشبه تركيب مادة الأساس ، لذا فإن زيادة تركيز مادة الأساس لا يلغى تأثير عمل هذه المثبطات. غير أن وجود مادة أساس واحدة (أو أكثر) أو ناتج (أو أكثر) من ذلك التفاعل الإنزيمي ، قد يحمي الإنزيم من تأثير هذه المثبطات. إن رسم لينويفر- بيرك للتفاعل الإنزيمي المعين بوجود هذه المثبطات الغير عكستية ، يكون مشابهاً للرسم المستحصل عليه في حالة الشيط غير التنافسي العكسي (شكل 6-9-ب). وفي هذا النوع من الشيط يقال عن الإنزيم أنه قد تسنم بالثبيط. من الأمثلة الأخرى على المثبطات غير العكستية ، هو الغاز السام للأعصاب ، داي ايسوبروبايول

فلوروفوسفات diisopropylfluorophosphate (DFP) الذي يثبط الأنزيم اسيتاييل كولين إستريس acetylcholineesterase (المهم في نقل النبضات العصبية). يرتبط المثبط غير العكسي DFP تساهمياً مع مجموعة الهيدروكسيل للحامض الاميني سيرين، الذي يكون له أهمية كبيرة في الموقع الفعال لانزيم اسيتاييل كولين إستريس كما هو موضع في التفاعل التالي. وبهذا يكون الانزيم قد تحور كيميائياً ولا يستطيع القيام بعمله بصورة طبيعية. وهكذا فإن فعالية بعض العقاقير تعود إلى عملها كمثبط نوعي لبعض الانزيمات المعينة في أنسجة الجسم. وقد تعمل المضادات الحيوية antibiotics على إثبات تفاعلات انزيمية في الكائنات المجهرية. كما تشمل مبيدات الاعشاب herbicides ومبيدات الحشرات insecticides في عملها على آلية التثبيط ذاتها. وقد استخدم التثبيط الانزيمي لاغراض مدمرة مثل استخدام السيانيد الذي يعمل مثبطاً لانزيم سايتوكروم اوكسيديس المهم في عملية التنفس الخلوي. وكذلك مثل الغازات السامة toxic gases المستخدمة في الحروب والتي تعمل في تثبيط انزيمات رئيسة.



آلية عمل الإنزيم

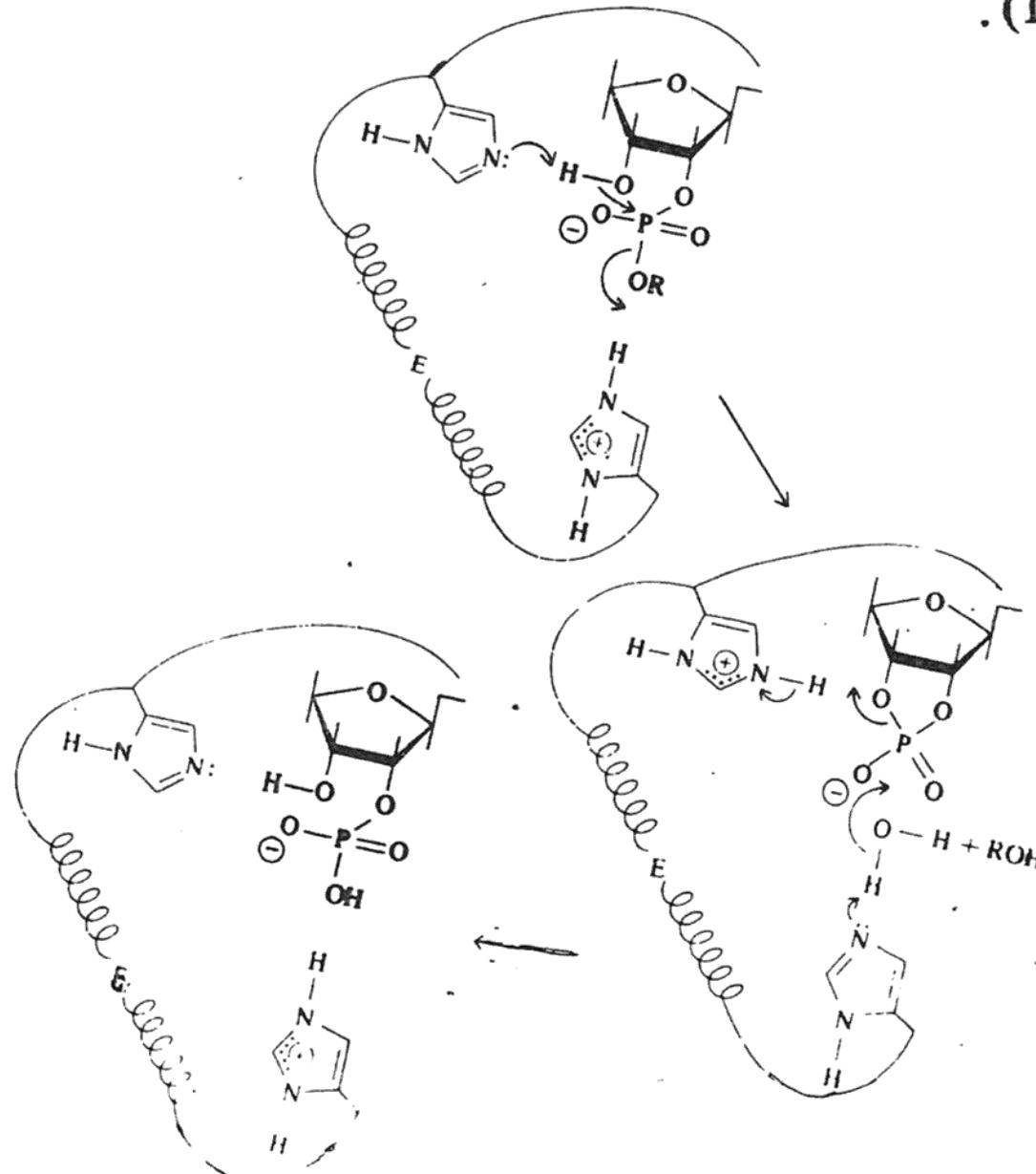
Mechanism of enzyme action

ان احدى الطرق لفهم آلية عمل الإنزيم والتي أدت الى معلومات قيمة، هي دراسة التحفيز غير الإنزيمي لتفاعلات نموذجية مشابهة لتفاعلات التي تحدث في الخلية. وفي مثل هذه التفاعلات المحفزة، وجد ان الأحاضن والقواعد (واهبات ومستقبلات البروتون) هي مواد حفازة تعمل على تعزيز سرع انواع مختلفة من التفاعلات العضوية مثل التحلل المائي للإسترات والمركبات المفسفرة واضافة الماء الى مجاميع الكاريونيل، وازالة الماء من الكحولات ليتتج مركبات غير مشبعة. وان بعض الإنزيمات معروفة باحتواها على مجموعات واهبة للبروتون مثل NH_3^+ - والكاريوكسيل COOH^- - وجموعة سلفايدريل $-\text{SH}$ -، وتحتوي كذلك على مجاميع مستقبلة للبروتونات مثل NH_2 ومجاميع $-\text{COO}^-$.

المجموعات المحبة للنواة Nucleophiles هي ايضاً مواد محفزة ، مؤثرة وهي مجموعات فعالة غنية بالالكترونات وتهب زوجاً من الالكترون الى نواة ذرة اخرى. مثل مجموعات الهيدروكسيل والسلفهايدريل والاميدازول imidazole وهذه ايضاً معروفة بوجودها في البروتينات . وقد تعمل هذه المجموعات الفعالة مواد محفزة تدخل في تركيب الموقع الفعال للانزيمات المختلفة.

والطريقة الاخرى لفهم آلية التحفيز هي تمييز (التعرف) على المجموعات الكيميائية للموقع الفعال والتي تشارك في عملية التحفيز مثلاً، إنزيم الريبيونوكليس ribonuclease، الذي ينشط من قبل المركب أيدوواسيتات iodoacetate. وقد وجد بأن هذا المنشط يتفاعل مع وحدتي الهيستيدين في الإنزيم ليكون مشتقات N- كربوكسي مثيل carboxymethyl-N-ان وحدتي الهيستيدين ضرورية لفعالية الإنزيم. وقد تبين بأنها تحل في الموقع 12 والموقع 119 في سلسلة متعدد البيبتيد للريبيونوكليس المحتوية على 124 وحدة من الأحماض الأمينية. ان إنزيم الريبيونوكليس يعمل على تحفيز التحلل المائي للاوامر 3-5 فوسفات ثنائي الأستر في ال RNA. وبناءً على ما تقدم يمكن تفسير آلية عمل هذا الإنزيم

كما في شكل (10-6).



(10-6) فرضية آية عمل الإنزيم ريبونوكليس المحفز لتمزّق الأصّرة 3'-5'-فوسفو ثانّي الاستر في ال RNA أن مجموعتي الأيميدازول المبيتين. يعتقد أنها تعوداً لوحدي المبيتين الموجودتين في المواقع 12 و 119 في سلسلة متعدد البيتين للإنزيم إنزيم.

الطريقة الثالثة لفهم آلية عمل الإنزيم هي دراسة تركيب المقدات (إنزيم - المادة الأساسية). مثلاً، إنزيم الكيموتريپسين Chymotrypsin. ويحفز التحلل المائي لبعض استرات حامض الخليك، وتكون مجموعة الأستيل لل المادة الأساسية متعددة بصورة تساهمية مع مجموعة الهيدروكسييل لوحدات السيرين في الموقع 195 في جزيئة الإنزيم. وهذه الحقيقة، إضافة إلى التوصل بان وحدات الهيستيدين هي أيضاً ضرورية للفعالية، أدت إلى نظرية آلية التحفيز بوساطة الكيموتريپسين شكل (11-6).

Allosteric enzymes

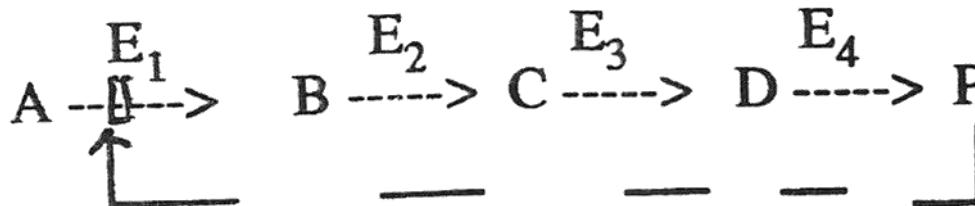
الإنزيمات الاللوستيرية (المنظمة)

تعني الكلمة «اللوستيرية» allosteric الموقع (الطرف) الآخر "another site" وللإنزيمات الاللوستيرية طرف أو موقع آخر منظم، يختلف عن الطرف المحفز الموقع الفعال، ترتبط فيه المواد المؤثرة أو المعدلة effector or modulator (modifiers). وت تكون عادة آصرة تساهمية بين المادة المؤثرة والإنزيم. ويبدو أن الإنزيمات الاللوستيرية تتكون من عدة وحدات لسلسل بيبيتيدية وتعمل هذه الإنزيمات على تنظيم سرعة المسارات الأيضية، حسب حاجة الخلية، وهذا تسمى الإنزيمات الاللوستيرية المنظمة.

ان المؤثر او المحفز الموجب Positive or stimulatory effector ، هو مركب يعزز اقتران المادة الاساس بالانزيم. بينما المؤثر السالب negative effector مركب يقلل من اقتران المادة الاساس بالانزيم. حيث ان اقتران المؤثرات بالطرف (الموقع) المنظم يغير التركيب الرياعي للانزيم الالوستيري ، وبالتالي يغير خواص الموقع الفعال للاقتران بالمادة الاساس.

ليس ضرورياً تشابه المؤثرات الالوستيرية في تركيبها للمادة الاساس كما هو الحال هذه الضرورة في المثبطات التنافسية.

تعمل نظم الانزيمات المتعددة multienzyme system بصورة متسلسلة حيث يكون فيها ناتج التفاعل الاول مادة اساس للانزيم الذي يليه وهكذا. وغالباً ما تقع الانزيمات الالوستيرية (المنظمة) في الخطوة الاولى او في بداية المسار الطويل للعملية الايضية. حيث يعمل الناتج النهائي للمسار مؤثراً سالباً للانزيم المنظم. وهذا اما يدعى بشيط الناتج النهائي end product inhibition او بشيط التغذية المرتدة feedback inhibition.



والانزيمات المنظمة هذه ، تقع تحت تأثير الهرمونات بطريقة غير مباشرة (انظر الفصل 15).

ان الانزيمات الالوستيرية لا تتبع الفرضية الحركية لميكائيلس - ميتين. فعند رسم [V] مقابل [S] لتفاعل انزيم الوستيري، فإن المنحنى يشذ عن شكله المألوف لتفاعلات الانزيمات غير الالوستيرية المبين في شكل (6-6 - ب) ويكون منحنيناً شبهاً بحرف S (Sigmoidal).

Isoenzymes

الانزيمات المتماثلة الأصل

ان الانزيمات التي تحتوي على عدد من الوحدات لسلسل بيبيديية من نوعين او اكثر والتي يمكن ان تتوارد باكثر من شكل جزيئي واحد ، تدعى بالانزيمات المتماثلة isozymes مثلاً، انزيم اللاكتيت ديهايدروجينيس Lactate dehydrogenase موجود في الانسجة الحيوانية بخمسة اشكال. وقد تكونت هذه الانزيمات الخمس المتماثلة الاصل من اتحاد نوعين مختلفين من سلاسل متعدد البيبيتيد. سلاسل M تعود للعضلات muscles وسلاسل H تعود للقلب heart. حيث ان الانزيم السائد في العضلات يحتوي على اربعة سلاسل M متطابقة (M₄) والانزيم السائد في القلب يحتوي على اربعة سلاسل H متطابقة (H₄). وانزيمات اللاكتيت ديهايدروجينيس في الانسجة الاخرى تكون هجينية وتكون من خليط من سلاسل M وسلاسل H. كالآتي: MH₃,M₂H₂,M₃H . مختلف الانزيمات المتماثلة الاصل لللاكتيت ديهايدروجينيس بصورة واضحة في سرعتها القصوى V_{max} وفي ثابت ميكائيلس (K_m) والانزيمات المتماثلة ضرورية لتنظيم العمليات الحياتية المختلفة .

الفحص الكمي لفعالية الانزيم

Enzyme assays

يمكن قياس كمية الانزيم في محلول او مستخلص نسيجي معين ، بواسطة الفحص الكمي نسبة الى التأثير المحفز الذي يتتجه ذلك الانزيم. ولذا فمن الضروري معرفة المعادلة الكلية للتفاعل المحفز لذلك الانزيم وكذلك معرفة طريقة تحليلية بسيطة لتعيين احتفاء المادة الاساس او ظهور نواتج التفاعل. وتفحص الانزيمات عادة عند درجة الرقم الهيدروجيني ودرجة الحرارة المثلين ، وكذلك عند التركيز الاشباعي بالمادة الاساس.

تعرف وحدة قياس فعالية الانزيم (وحدة انزيم U او E.U. Enzyme unit) عالمياً: بكمية الانزيم التي تسبب تحويل مايكرومول واحد micromole (10^{-6} مول) من المادة الاساس خلال دقيقة واحدة عند درجة 25°C وتحت ظروف مثالية للفحص. وقد تستعمل الوحدة كاتال (katal) لقياس فعالية الانزيم وهي تشير لكمية الانزيم اللازمة لتحويل مول واحد من المادة الاساس في ثانية واحدة. والعلاقة بين وحدة الانزيم U والكاتال هي:

$$1 \text{ كاتال} = 6 \times 10^7 \text{ U}$$

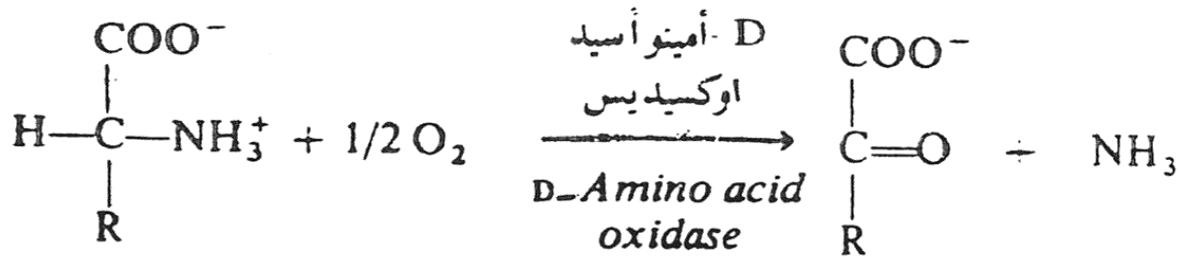
الفعالية النوعية للانزيم specific activity هي عدد وحدات الانزيم لكل ملغرام من البروتين. ويستفاد منها لقياس نقاوة الانزيم ، وتزداد خلال تنقية الانزيم وتصل الى درجتها القصوى الثابتة عندما يصبح الانزيم في حالة نقاوة تامة. اما عدد التحول turnover number لاي انزيم فهو يشير الى عدد الجزيئات المتحركة من التفاعل لكل وحدة زمن بوساطة جزيئة واحدة من الانزيم ، عندما يكون الانزيم هو العامل المحدد للسرعة. مثلاً عدد التحول لانزيم كاربونيک انهايدریس Carbonic anhydrase هو 136000000 جزيئة / دقيقة وهو اعلى عدد تحول معروف.

تخصص الإنزيم

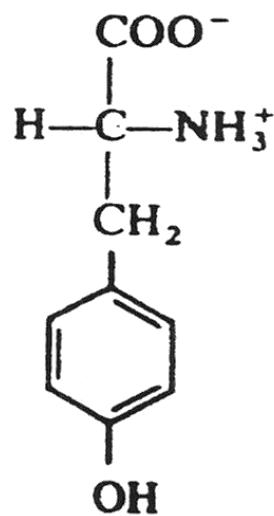
Enzyme Specificity

من المعروف ان الإنزيمات محفزات بروتينية متخصصة. غير ان درجة التخصص التي تبديها الإنزيمات مع مواد الأساس تكون متفاوتة. حيث ان هناك إنزيمات تكون فعالة (متخصصة) مع مادة أساس واحدة او عدد قليل (محدود) من مواد أساس معينة. بينما هناك إنزيمات تتفاعل مع مدى واسع لمواد أساس ذي طابع عام واحد. وخير مثال في الصدد، هو تخصص نظام الإنزيم D- حامض أميني - اوكسيدكيس amino acid oxidase المبين في شكل (6-12). تعتمد طبيعة التخصص هذا على عدد من العوامل المشتركة في ارتباط (اقتران) المادة الأساس بالإنزيم. وهذه العوامل تتضمن تجاذب المجموعات المشحونة للمادة الأساس مع تلك للبروتين. تداخل المجموعات الكارهة للهاء مع تلك في البروتين، والتآثر الهيدروجيني مع البروتين. او التداخل مع المجموعات المترابطة للبروتين.

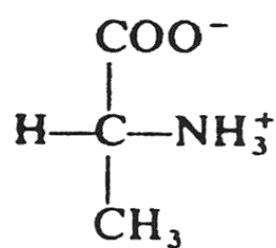
ان تخصص الإنزيم بالتفاعل غالباً ما يمتد الى قابلية الإنزيم في التمييز بين مجموعتين تبدوان متشابهتين: مركب (مادة أساس) له ذرة كاربون ميزة (انظر فصل 3).



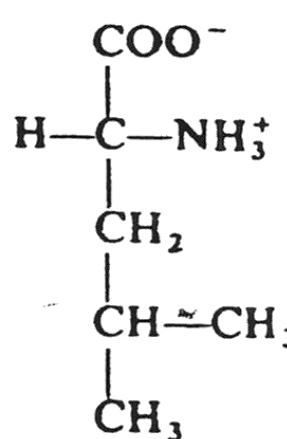
سرعات التفاعل مع مواد الأساس المختلفة



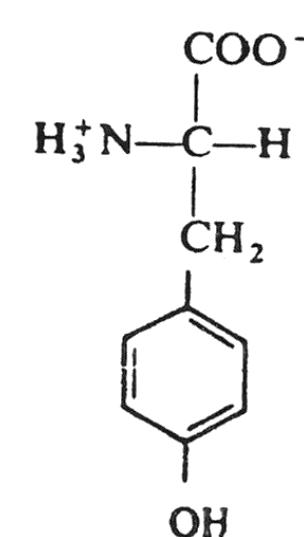
D-Tyr = 100



D-Ala = 34



D-Leu = 7.5



L-Tyr = 0

شكل (6-12) العمل التخصصي لازم D - حامض اميني اوکسیدیس. بالامكان متابعة التفاعل الازمي بقياس سرعة استهلاك O_2 . عموماً فان هذا الازم متخصص للاحامض الامينية - D المتعادلة. وان طبيعة المجموعة غير المستقطبة للإادة الاساس لها تأثير على سرعة التفاعل الازمي هذا.

ان هذا التخصص قد تجلى اول الامر لدى الدراسات المبكرة التي استعمل فيها المركب المتماثل حامض السيتريك المرقم اشعاعياً radioactively labelled. وقد دلت هذه الدراسات بان عملية تحول حامض السيتريك الى حامض ايسوسيتريك قد تمت بوساطة آلية انزيمية بشكل غير متماثل (انظر الفصل 10). ولقد استنتاج العالم اوكتون Ogston ان المجموعتين اللتين تبدوان متشابهتين وال موجودتين في حامض السيتريك (CH₂COOH-) تكونا قابلتين للتمييز فيما لو كان الافتراض بان المادة الاساس تتصل بالانزيم عند نقاط ثلاثة three-point attachment وكما هو مبين في شكل (13-6).

Uses of enzymes

استعمالات الانزيمات

تستخلص الانزيمات من الانسجة الحيوانية او النباتية ، ثم تنقى للاغراض التالية:

- 1- لدراسة المسارات الايضية metabolic pathway وتنظيم التفاعلات الجارية في ذلك المسار
- 2- دراسة تركيب وآلية عمل الانزيمات mechanism of action
- 3- تستخدم في الصناعة كعوامل مساعدة بايولوجية.
- 4- تستخدم دراسة فعالية الانزيمات الموجودة في مصل الدم سريرياً كمؤشرات لمعرفة حدوث حالة مرضية معينة.

نهاية
المحاضرة
بالتوقف
لجميع



المحاضرة الثالثة

د. رنا طالب إبراهيم

د. نوفل شبيت محمد

الكيمياء الحياتية النظري

الفيتامينات ومرافقـات الانزـعـات

Vitamins and Coenzymes

الفيتامينات Vitamins. هي مركبات عضوية ضرورية لأنجاز الوظائف الحيوية بالصورة الصحيحة. انظر (جدول 7-1) وجدول (7-2).

والفيتامينات تشبه الاحماض الامينية الاساسية من حيث عدم امكانية تكوينها بوساطة الجسم الحيواني. ويجب ان تكون موجودة ضمن غذاء الحيوان. ولكنها تختلف عن الاحماض الامينية ، من حيث المقادير اللازمة يومياً والتي تكون بالميلغرامات (حوالى 50 - ملغم / يوم) وليس بالغرامات. ان الامراض التي تنشأ عن شحنة الفيتامينات قد يكون سببها الرئيس ، الفقر والتقييد في تناول غذاء خاص دون غيره. ومن ناحية اخرى فان الافراط في تناول الفيتامينات (A) و (D) و (K) يؤدي الى تراكمها في شحوم الجسم وغالباً ما تصل الى تكثير معين يؤدي الى التسمم.

Coenzymes

مرافقـات الانزـعـات
هي مركبات غير بروتينية عضوية تقترن بالازيم لتساعد في عملية نقل جمـوعـات وظـيفـية معـيـنة ضمن العمـليـات الحـيـاتـية الـخـلـفـةـ. وهي قد لا تـقـرـنـ بالـانـزـعـاتـ بـقـوـةـ وـهـذـاـ منـ السـهـلـ فـصـلـهـ عـنـهـ. غيرـ اـنـهـ عـنـدـ اـقـرـانـهـ بـالـازـيمـ بـقـوـةـ لـاـيمـكـنـ فـصـلـهـ بـعـمـلـيـةـ الفـرـزـ الغـشـانـيـ (dialysis). بـهـذـاـ تـعـدـ جـمـوعـةـ مـتـرـابـطـةـ لـلـازـيمـ (Prosthetic group).

وفي حالات عديدة تعمل الفيتامينات (وخاصة الفيتامينات الذائبة في الماء)، مكونات حـيـوـيةـ لـبعـضـ مـرـاقـقـاتـ (مسـاعـدـاتـ)ـ الانـزـعـاتـ، اوـ لـمـجـمـوعـاتـ المـتـرـابـطـةـ لـلـانـزـعـاتـ. وهـكـذاـ فـانـهـ تـسـاـهـمـ فـيـ تـحـفـيـزـ الـافـعـالـ الحـيـوـيـةـ الـضـرـورـيـةـ الـخـلـفـةـ. وـبـيـنـ الجـدـولـ (7-2)ـ الفـيـتـامـينـاتـ وـمـرـاقـقـاتـ الانـزـعـاتـ وـدـوـرـهـاـ فـيـ التـقـاعـلـاتـ الانـزـعـيـةـ، كـمـ يـبـيـنـ الجـدـولـ (7-1)ـ الفـيـتـامـينـاتـ وـأـثـرـهـاـ فـيـ الـكـائـنـاتـ الحـيـةـ.

جدول (7-1) الفيتامينات وأثرها في الكائنات الحية

نوع نقصه	المصدر الغذائي	الاسم	رمز الفيتامين
النقص التدريجي في الرؤيا وخاصة في الليل	الألبان ومشتقاتها - والكبد وزيت السمك والجزر	ريتنيول	A
برى بري	بذور القمح والبيض والكبد والبازيليا والباقلاء	ثiamin	B ₁
تقرحات الفم والطفح الجلدي	الحليب والكبد والخضراوات	ريبوفلافين	B ₂
فقر الدم أو الأنيميا	الكبد والخميره والحبوب	بايريدوكسين	B ₆
فقر الدم الخبيث	اللحم واللحليب والبيض	سيانوكوبال أmine	B ₁₂
البلاغرا أو الحصاف	الكبد والخميره واللحليب والخضراوات والرمان غير المقشور	نيكوتين أميد	
فقر الدم	حامض فوليك		
الاسكريبوط	الحمضيات والكمش الشوكري	حامض الأسكوربيك	C
كاح الأطفال	وعدة خضراوات		
قلة الحصص	مشتقات الألبان وزيت السمك	كالسيفiroلس	D
الخمول ونقص في الوزن وزيادة في افراز الأمونيا	فاصولياء وبذور القمح	إلفا-توكوفيرولس	E
فقر الدم	الخضراوات		
	المخميره واللحليب وصفار البيض والكبد	باليوتين	H
	الأوراق الخضراء	مينادايون	K

جدول (2-7)
الفيتامينات ومرافقاتها الأنزيمات ودورها في التفاعلات الأنزيمية

اسم الفيتامين	المرافق الأنزيمي	نوعية التفاعل المعزز
نيامين (B ₁)	نيامين بايروفوسفات	الهدف الأكسيدي للكاربوكسيل - حامل الدihيابايد فعال
ربوفلافين (B ₂)	فلافين أدينين داى نيكليوتيد (FAD)	حامل هيدروجين (أكسدة - احترال) حامل هيدروجين
حامض نيكوتينيك	فلافين احادي النيكليوتيد (FMN)	حامل هيدروجين
بايريدوكسين (B ₆)	نيكوتين اميد ادين نيكوتين اميد داى نيكليوتيد (NAD ⁺) فوسفات (NADP)	حامل هيدروجين حامض مجموعة أمين ونقل مجموعة أمين للحامض الأميني . وتفاعل راسيخير
حامض بانتوثييك	مرافق الأزيم A (CoA)	نقل مجموعة أسيان . أيض الحامض الدهني
بايروتین (H)	بايروتین	نقل CO_2
كوربالامين (B ₁₂)	كورباميد	نقل مجموعة ألكيل
حامض فوليك	حامض تيرابايدروفوليك	نقل كاربون واحد

A cofactor

العامل المساعد (المراافق)
يختلف هذا عن مراافق الإنزيم في كونه فقط أيوناً معدنياً وليس جزيئاً عضورياً مثلاً Fe^{2+} الذي يوجد في السايتوكرومات **cytochromes** (الفصل 10). المغنيسيوم Mg^{2+} عامل مساعد لإنزيمات تستخدم **ATP**. الخارصين Zn^{2+} عامل مساعد لإنزيم لاكتيت ديهيدروجينيس **lactate dehydrogenase**. الموليبيديتون MO^{+6} في إنزيم زاثين أوكسیديس **xanthine oxidase** والنحاس Cu^{2+} في سايتوكروم أوكسیديس **Cytochrome oxidase**.

وخلال عمليات نقل المجموعات الوظيفية المختلفة ضمن العمليات الحياتية ، غالباً ما يتغير تركيب أو تكافؤ مراافقات الإنزيمات والعامل المساعدة لكنها تعود لحالتها الأصلية بعد ذلك.

أنواع الفيتامينات

تقسم الفيتامينات إلى مجموعتين رئيستين ، الأولى مجموعة الفيتامينات الذاتية في الماء ، والثانية مجموعة الفيتامينات الذاتية في الدهون.

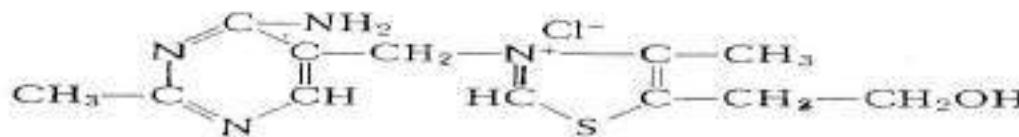
1. الفيتامينات الذاتية في الماء ومرافقات الإنزيمات التابعة لها.

ان الفيتامينات الذاتية في الماء والتي تتضمن جميع فيتامينات (المعدن B) وفيتامين C تعمل مراافقات إنزيمات أو كمركيبات وسطية لمرافقات الإنزيمات.
ان فيتامينات B (المعدن B) جمعت مع بعضها لاسباب تاريخية بحثة. حيث وجدت هذه جميعاً مذابة في الجزء المائي المستخلص من الحليب.

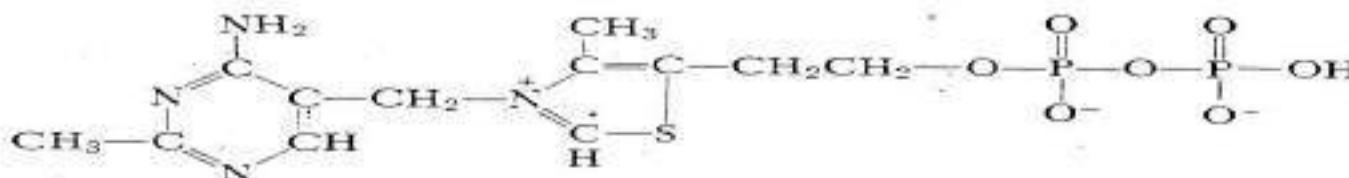
ثيامين (فيتامين B₁)

يعتبر هذا الفيتامين ضرورياً في غذاء معظم الفقاريات ، نقصه في الغذاء يؤدي إلى مرض البري بري **beri-beri**. وتعتبر الحبوب غير المقشورة مصدراً مهماً لهذا الفيتامين. يحتاج الإنسان الاعتيادي 1-1.4 ملغم ، تقريباً ، من هذا الفيتامين في اليوم. إن فيتامين B₁ بصيغته الفعالة يدعى ثيامين بـايروفوسفات **thiamine pyrophosphate (TPP)** (thiamine pyrophosphate).

فيتامين يختلف عن الثيامين **thymine** الذي هو قاعدة نيتروجينية من مشتقات البايرimidين **pyrimidine** الفصل السابع :

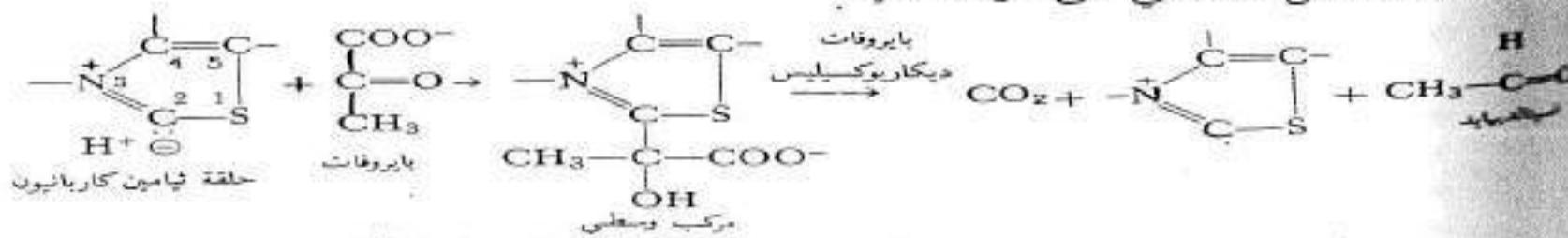


ثiamين كلوريد (فيتامين بـ 1)



إن الأهمية الأساسية للأ (TPP) تأتي من كونه يعمل مع حامض ليبويك acid ، مراقباً للأنزيمات التي تحفز عمليات الانتزاع (الحدف) الكربوكسيلي decarboxylation من الأحماض الفا- كيتو α -keto acid ومن سكريات الكيتوز keto sugar. وهذا فهو يدعى أيضاً بـ Di-كاريوكسيليase codecarboxylase . كما يكون الأ (TPP) مراقباً للأنزيمات ترانسكربوليز transketolase التي تحفز نقل او ازالة مجاميع $\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$ (7-1- ب) في مسار تحويلة هيكور- أحادي فوسفات hexose-monophosphate shunt (فصل 11).

إن المثال المعروف جيداً هو تفاعل بـ بـيروفاتات Di-كاريوكسيليase (انظر فصل 10 و 11) في الخميره والذي يساعد في إزالة جزيئه CO_2 من حامض بـيروفيك ليكون أسيتالديهايد . ويعمل ثiamين بـيروفوسفات بدور المراقب الأنزيمي في هذا التفاعل ، شكل (7-1- ب) الذي يشتمل كلباً على عملية اخضافة وحذف هيدروجين لـ جموعة - كيتو في بـيروفاتات تصاحبها عملية حذف لـ جموعة كاريوكسيل . وبين التفاعل الأساسي على الوجه الآتي :



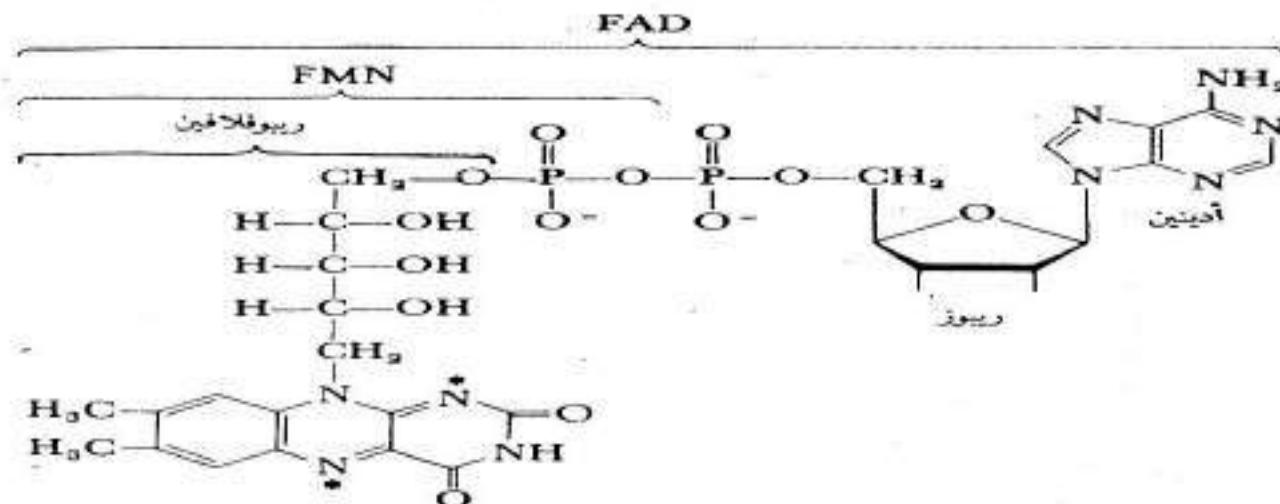
شكل (7-1- ب) تفاعل بـيروفاتات Di-كاريوكسيليase مشاركة المراقب ثiamين بـيروفوسفات .

Riboflavin

الريبوهلافين (فيتامين B₂)

يعتبر هذا الفيتامين ضروريًا لتوسيع جميع الفقرات. وإن نقص فيتامين ريبوفلافين في الغذاء يؤدي إلى تشاق الشفاه وزوايا الفم (Chellosis) وظهور بقع على الوجه فيها قشور، والتهابات في اللسان. ومن المصادر الجيدة لهذا الفيتامين هي: المخمرة، الحليب ومشتقاته، الخضروات واللحوم. ويحتاج الإنسان 1.3 – 1.5 ملغم ريبوفلافين يومياً.

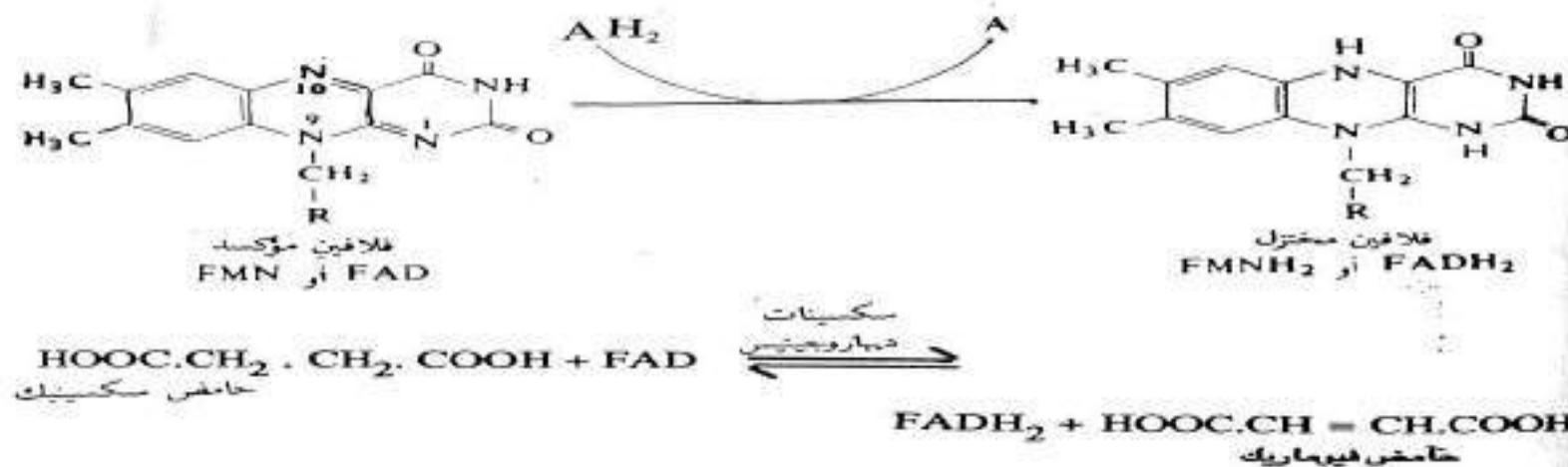
يتضمن الريبوهلافين في الأمعاء ليولد المراقب الأنزيمي، فلافين أحادي نيوكليلوتيد (FMN) flavin mononucleotide. وبواسطة اضافة الـ ATP يتكون فلافين دينوكليوتيد ثانوي نيوكليلوتيد (FAD) flavin adenine dinucleotide، المراقب الأنزيمي الآخر شكل (2-7 ب).



فلافين مونو (أحادي) نيوكليلوتيد (FMN)
وفلافين أدينين داكي (ثانوي) نيوكليلوتيد (FAD)

شكل (2-7 – 1) الارادات الفلافينية FAD, FMN

ان مراقبات الانزيمات التي تحتوي على فلافين توجد عادة مرتبطة بقوة مع الانزيمات . وتعمل في تفاعلات تأكسدية لحذف مجموعة أمين للأحماض الامينية oxidative deamination (الفصل 13) والأكسدة β للأحماض الدهنية (الفصل 12) وتنقية البيورين (الفصل 14) والفسفرة التأكسدية oxidative phosphorylation (الفصل 10) . يوجد المراقب الانزيمي فلافين اما بشكل مؤكسد او بشكل مختزل ويكون شكله المؤكسد ذا لون اصفر كما هو الحال للون الفيتامين العائد له . ويظهر قمة (Peak) امتصاص عند طول موجي nm460-450 . ويمكن الاستفادة من هذه المعاشرية في متابعة التفاعلات المحفزة بمشاركة الفلافين . مثل تفاعل احتزال حامض سكسينيك الى حامض فيوماويك ، شكل (7-2- ب) .

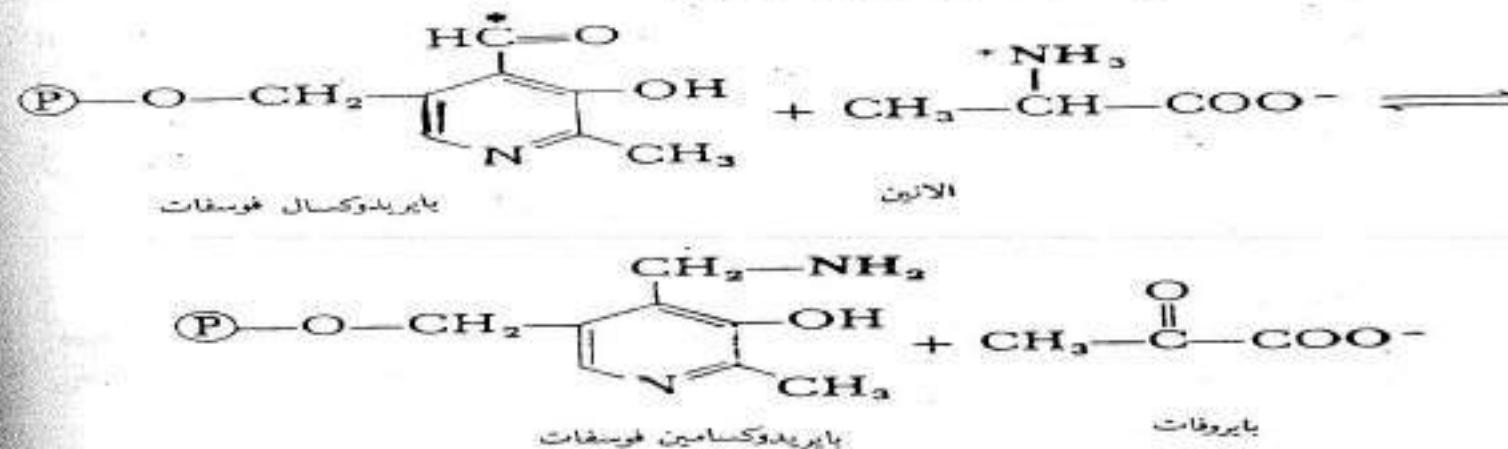


شكل ٢-٢) إثارة الملاقات الفلاحية للأذن

Pyridoxine

ويتضمن فيتامين **B6** المركبات بايريدوكسين Pyridoxine و بايريدوكسال. وإن المراقبات الأنزيمية المائدة لهذه الفيتامينات، هي بايريدوكسال فوسفات pyridoxal phosphate. بايريدوكسامين فوسفات pyridoxamine phosphate. وبايريدوكسين pyridoxine. حيث يتحول المركبان الأخيران إلى بايريدوكسال فوسفات داخل الجسم.

ويستخدم بايريدوكسال فوسفات الأمين في تفاعلات تحويل مجموعات الأمين **transamination**. وكذلك لحذف مجموعات الكربوكسيل من الأحماض الأمينية (الفصل 13). حيث يجعل الأحماض الأمينية في تعاون مع الأنزيمات اللازمة للعمليات الأيضية لها. انظر المعادلة الآتية :

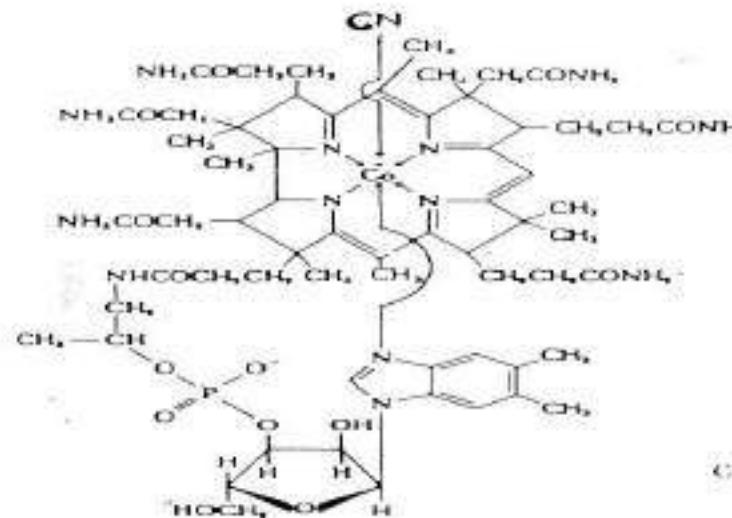


إن نقص الفيتامين يؤدي إلى إضطرابات في الجهاز العصبي. ويوجد هذا الفيتامين بكثرة في الطبيعة ، وهو موجود في اللحوم وصفار البيض والخضروات واللوز والليمون . وتحتاج الإنسان $1.4 - 2.0$ ملجم من هذا الفيتامين يومياً .

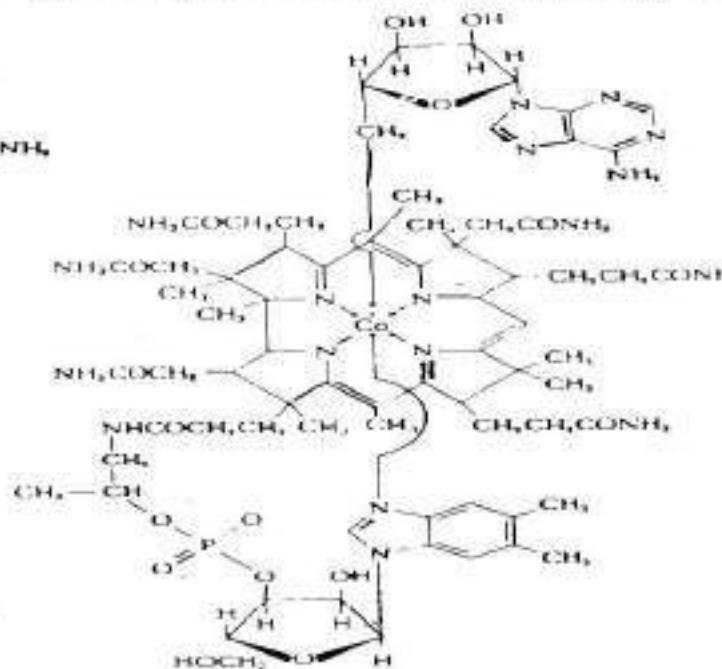
Cyanocobalamin (فيتامين **B₁₂**)

ذلك فيتامين **B₁₂** تركيباً معقداً (شكل 7-3). و تستطيع الكائنات الجهرية فقط تكوين هذا الفيتامين . وتفتقر النباتات لفيتامين **B₁₂** . ماعدا النباتات البقلية التي فيها العقيدات المحتوية على يكتيريا لتكوين هذا الفيتامين . و يستطيع الحيوان الحصول على فيتامين **B₁₂** بوساطة الكائنات الجهرية او بتناول اللحوم الاخرى وهو موجود ايضاً في البيض واللثدي . وان عدم قدرة امتصاص هذا الفيتامين يسبب مرض فقر الدم المحيط **pernicious anemia** . ويعتبر هذا الفيتامين ضرورياً للحو وعمل جميع خلايا الجسم ، كما يسبب نقصه حالة مرضية تتميز بخلو العصارة المعدية من حامض **HCl** (achlorhydria) . وتحتاج الإنسان الى خمس مايكروغرامات من هذا الفيتامين يومياً .

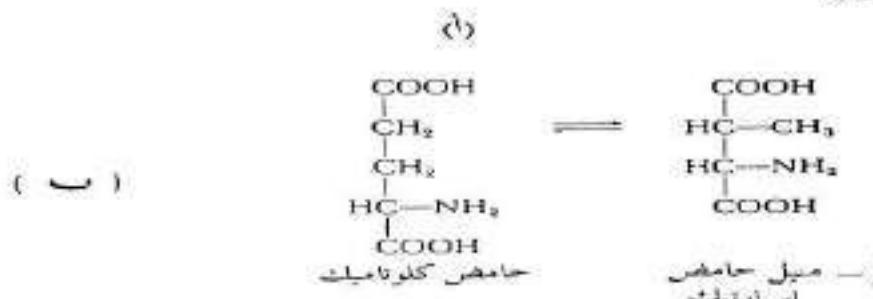
بعد امتصاص السيانوكوبالامين ، تُحذف مجموعة السيانيد ليتحول هذا الفيتامين إلى الاثنين من المرافقات الأنزيمية الفعالة والتي تعرف بالرافقات كوباميد cobamide ، وهما ، مثل كوبالامين methylcobalamin (مثيل B_{12} ، B_{12} ، methyl B_{12}) ودي أوكسي أدينوسوكوبالامين deoxyadenosylcobalamin (DA B_{12}) (انظر شكل 7-3).



سانوكوبالامين (فيتامين د، B)



الرافت الانجليزي دي اوكيسي أدیتومايل سکوبالامین
(کوباماید)



شكل (7-3) - تركيب فيتامين D_3 وتركيب مراافق الألانيني المشتق من فيتامين D_3 .
 (ب) تفاعل مثيل أسيارات ميتوس المحفز بمشاركة المراافق الألانيني كوبالميد.

وتعمل مرافقات كوباميد الأنزيمية ، حاملاً مؤقتاً جموعات الألكيل alkyl وتحاصل في التفاعلات التي تنتقل فيها هذه المجموعات من احدى ذرات الكاربون إلى ذرة الكاربون المجاورة في المادة الأساسية. مثال على ذلك أنزيم مثيل اسبارتات ميوتيس methylaspartate mutase. حيث يحفز تفاعل انتقال مجموعة $\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ من ذرة الكاربون الموجودة في حامض مثيل اسبارتيك acid methylaspartic acid إلى ذرة الكاربون الأخرى لتكوين حامض الكلوتاميك (شكل 7-3).

Nicotinamide

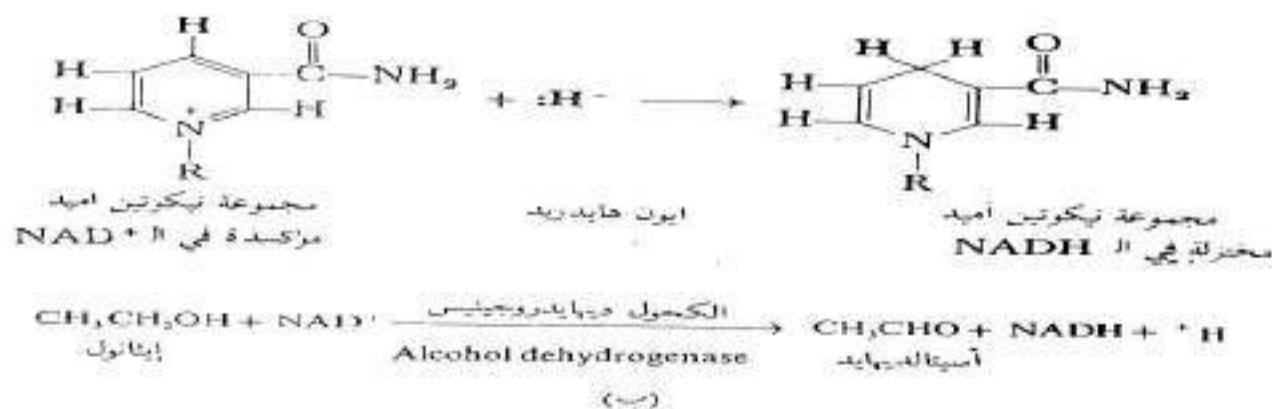
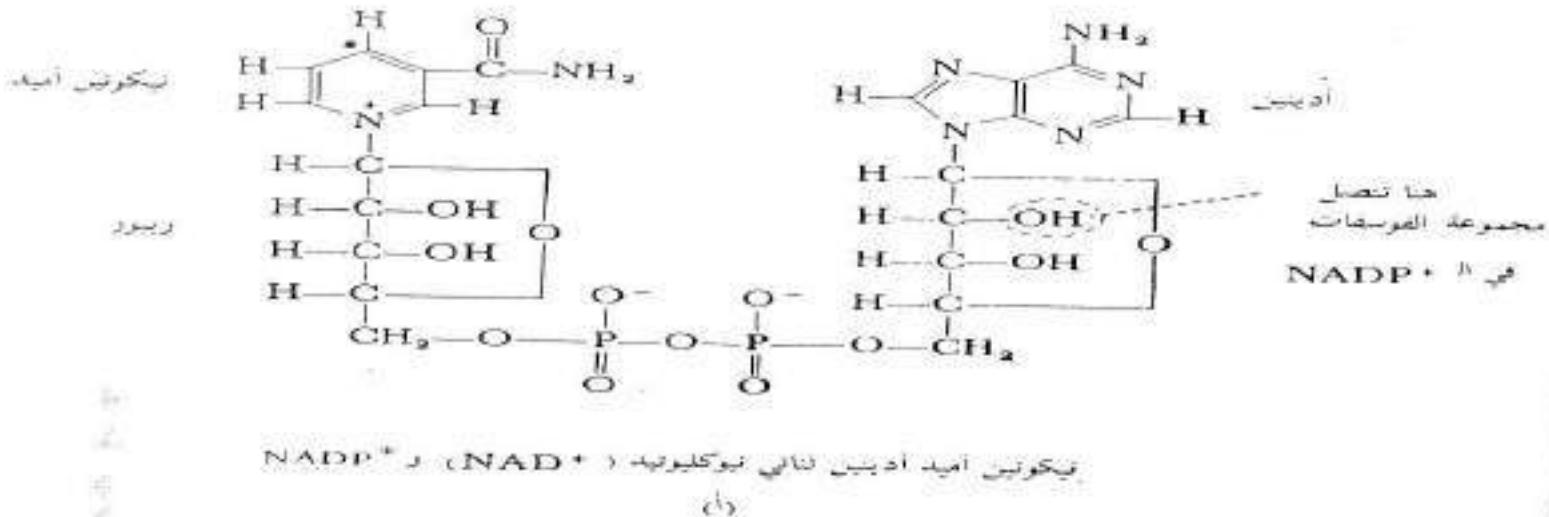
نيكوتين أميد

يستطيع الإنسان تحويل فيتامين B المسمى نiacin (ويدعى أيضاً حامض نيكوتينيك) ، إلى نيكوتين أميد. والنيكوتين أميد يكون جزءاً من المراقب الأنزيمي نيكوتين أميد أدينين داى (ثناىي) نيوكليلوتيド Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) ومشتق الفوسفات العائد له ، نيكوتين أميد أدينين ثناىي نيوكليلوتيڈ فوسفات Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP⁺) (شكل 7-4).

وتعرف هذه المراقبات الأنزيمية بالمراقبات البايريديتية بايريدين pyridine coenzymes . وهي تعمل مراقبات لأنزيمات الأكسدة والاحتزال oxidoreductase(pyridine-linked) والتي يطلق عليها أنزيمات ديهيدروجينيس المرتبطة بالبايريدين pyridine-linked dehydrogenase (انظر الفصل 10) . ولا يرتبط المراقبان NAD⁺ و NADP⁺ بقوة مع الأنزيم ، ويظهر كل من الـ NAD⁺ و NADP⁺ قة (حزمة) امتصاص عند طول موجي قدره nm260 . بينما يظهر كل من الـ NADH و NADPH قة امتصاص عند طول موجي nm340 . ويستفاد من هذه الخاصية في متابعة التفاعلات الأنزيمية المحفزة بمشاركة NAD⁺ أو NADP⁺ وتشتمل وظيفة NAD⁺ و NADP⁺ كمادة مؤكسدة ، على التقاط H^- من مادة الأساس (شكل 7-4).

ويستفاد من هذه الخاصية في متابعة التفاعلات الأنزيمية المحفزة بمشاركة NAD⁺ أو NADP⁺ وتشتمل وظيفة NAD⁺ و NADP⁺ كمادة مؤكسدة ، على التقاط H^- من مادة الأساس (شكل 7-4).

أن نقص نيكوتين أميد أو حامض نيكوتينيك في الغذاء يؤدي إلى أمراض بيلاكرا Pellagra واللسان الأسود . ويعتبر اللحم مصدراً مهماً لهذا الفيتامين . ويحتاج الإنسان 14 – 20 ملغم من هذا الفيتامين يومياً . وقد لوحظ أن جسم الإنسان يستطيع تخليق هذا الفيتامين من الحامض الأميني تريبتوفان ولكن بنسبة قليلة .



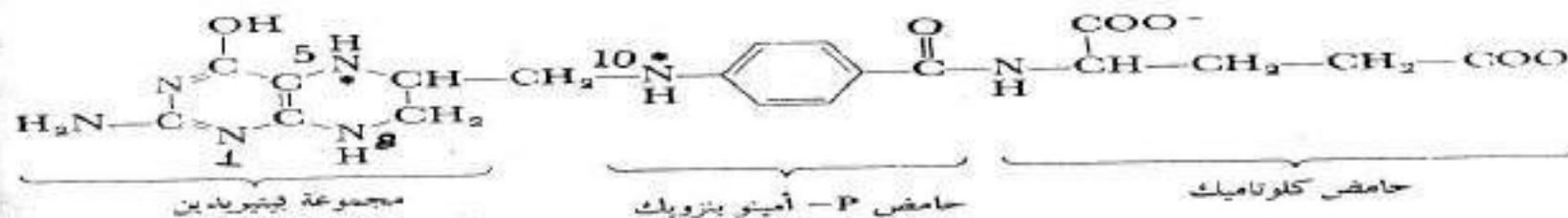
شكل (4.7) أ. تركيب از NADP و NAD بـ. اشكال النيكوتين آميد المؤكسدة والهافتلة في از NADP, از NAD, لا NADP, لا NAD

Folic acid

حمض فوليك pteroylglutamic acid حامض القوليك ويُدعى أيضًا حامض بтирولييل كلوتاميك ، هو فيتامين B يحتوي حلقة بтирیدين Pteridine وحامض P - امينوبنزويك acid ، و كلوتامات (PABA) p - aminobenzoic acid وحمض حامض الفوليك

حامض فوليك

في جسم الإنسان إلى المترافق الأنيمي ، حامض تيتراهايدروفوليك tetrahydro-folic acid (THFA) (شكل 7-5) :



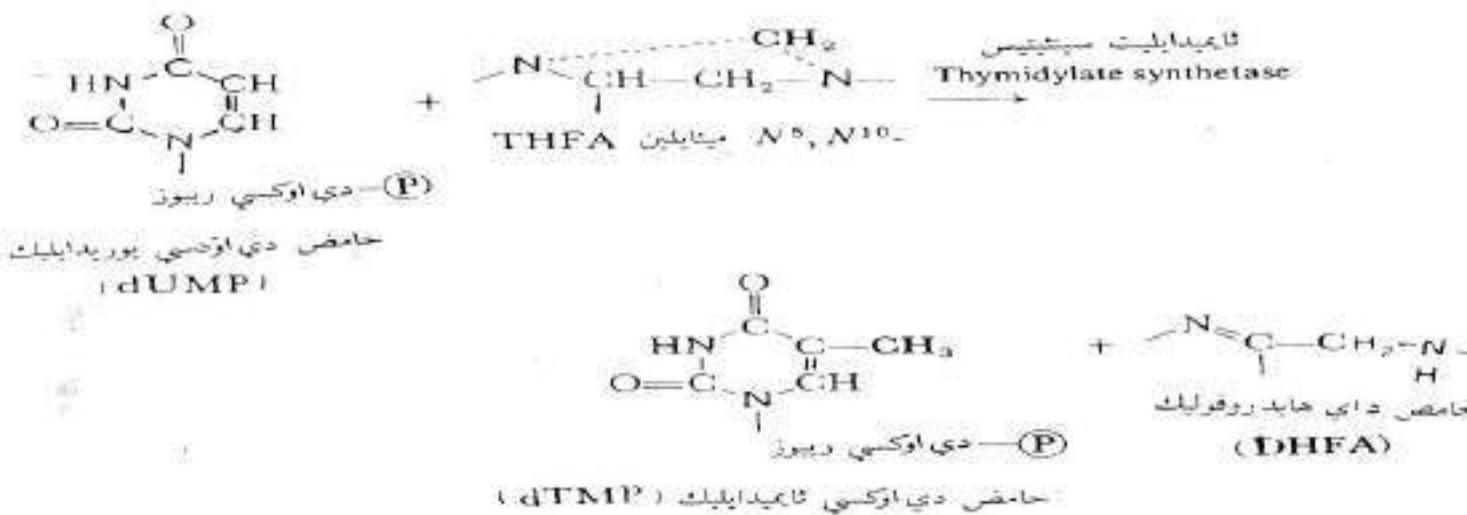
شكل (7-5) تركيب الحامض تيتراهايدروفوليك (THFA)

يشارك حامض تيتراهايدروفوليك (حامض الفوليك رباعي الهيدروجين) في نقل الوحدات التي تحتوي على ذرة كاربون واحدة (CH_3 ، CH_2 ، CHO ، CH_2OH ، $\text{CH}-\text{NH}$ ، $\text{CH}-\text{NH}_2$) . وهو بهذا يشبه عمل فيتامين B_{12} . كما يعمل أيضاً على أكسدة أو اختزال المجموعات المحتوية على ذرة كاربون واحدة آنفة الذكر.

إن عملية نقل المجموعات المحتوية على ذرة كربون واحدة تدخل في مسارات حيادية عديدة ، مثلاً مسار تكوين البيورين Purine والباليوريميدين Pyrimidine (فصل 8 و 14) التي هي من مكونات الأحماض النووية ، وكذلك في عملية ميثلة methylation (الذي أوكتسي يوريداييليك acid dUMP) deoxyuridyllic acid (الذي حامض دي أوكتسي ثايميداييليك acid dTMP) deoxythymidyllic acid (كما في التفاعل التالي الذي هو خطوة مهمة في تكوين الـ DNA . (فصل 14) ، مما يشير إلى دور حامض الفوليك المهم للنمو الطبيعي والتكاثر الخلية .

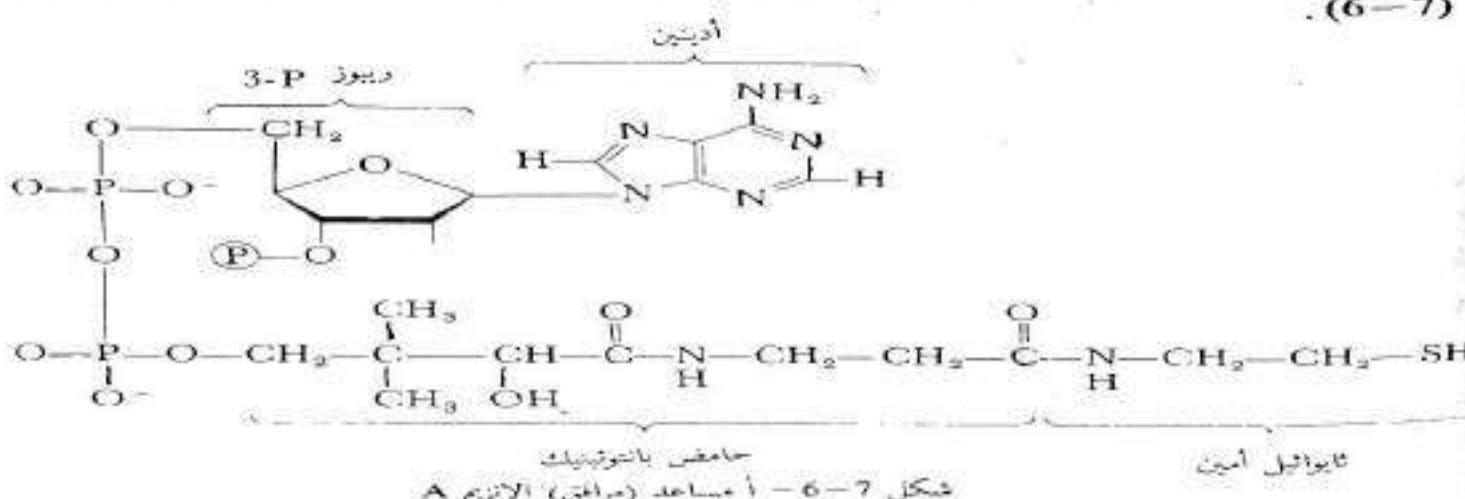
إن نقص هذا الفيتامين في الغذاء يؤدي إلى حدوث نوع خاص من فقر الدم ، الذي يتميز بوجود كريات دم حمراء كبيرة الحجم في الدم ، وكذلك تراكم كريات دم حمراء غير مكتملة اللتو في نخاع العظام . كما يسبب نقصه إلى التهابات اللسان ، والاسهال واضطرابات في الجهاز الهضمي . و تستطيع بكتيريا الامعاء تخلق هذا الفيتامين ، ولكن قد تحدث حالات نقص حامض الفوليك في الإنسان نتيجة وجود خلل في عملية امتصاصه من قبل الامعاء ، أو بسبب الحاجة المتزايدة إليه من قبل انسجة الجسم المختلفة خلال فترة الحمل والرضاعة عند الامهات . و يعتبر الكبد احسن المصادر لهذا الفيتامين وكذلك

الخضروات والخميره والموز والشليط . يحتاج الانسان الى حوالي 0.4 ملغم يومياً من هذا الفيتامين .

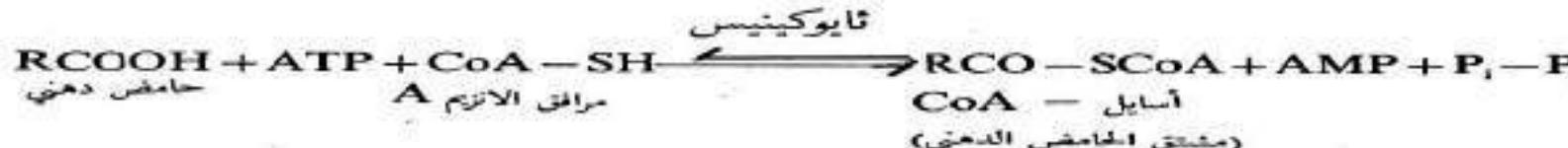


Pantothenic acid

وهو من الفيتامينات الضرورية لتنمية الكائنات الحية المختلفة . ويعمل تكوينه داخل الجسم عن طريق بكتيريا القولون . ويقترن حامض بانثوئينيك مع الـ ATP والسايستين في الكبد ليكون م Companion of the enzyme A (كوازيم A) (coenzyme A, A) شكل CoA - SH (6-7).



ان المجموعة الوظيفية لـ **CoA-SH** هي الـ **SH** في الأنظمة الحياتية يعمل المترافق الأنزيمي **A** بصورة رئيسية بشكل اسيتاييل **CoA**. ويشارك في تفاعلات الأستلة ، وتكوين الدهون. وتكوين الستيرويدات وكذلك في تفاعلات ايضية اخرى. ويكون الاسيتيال **CoA**- يتفاعل **CoA-SH** مع حامض الايتيك او مجموعة اسيتات ويكون الاسيتيال **CoA-SH** مصدراً مهماً للاسيتات في دورة كريبيس (انظر الفصل 11-10).



شكل (7-6) ب - تفاعل ثايوكونين بمشاركة المترافق الأنزيمي **CoA-SH**

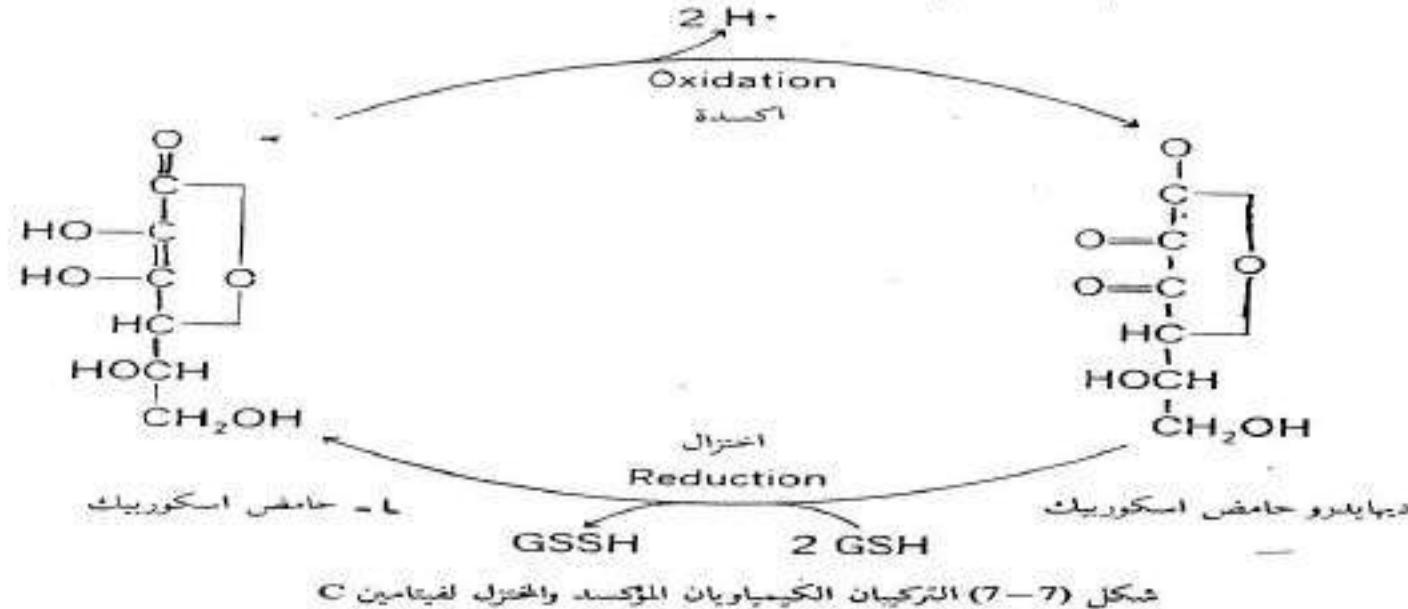
ان نقص حامض باتشينيك في الغذاء يؤدي الى تغير لون الجلد الطبيعي وتشخن وتقشر الجلد وتساقط الشعر وظهور بقع خالية من الشعر في اماكن مختلفة من الجسم (داء الشعلة). تأثر غدة الأدرينال بنقص هذا الفيتامين حيث يتلف الغشاء المخاطي لهذه الغدة مودياً الى التزف ويصاحب ذلك اقبال الشخص على تناول الاملاح بكثرة.

يوجد حامض باتشينيك بكثرة في صفار البيض والكبد والخميره والخضروات الطازجة . ويعتبر الحليب ولحم البقر والجبوب والبطاطا والطماطا والقرنبيط من المصادر الجيدة لهذا الفيتامين . يحتاج الانسان الى اكثرا من 5 ملغم من هذا الفيتامين يومياً .

حامض اسكوربيك (فيتامين C)

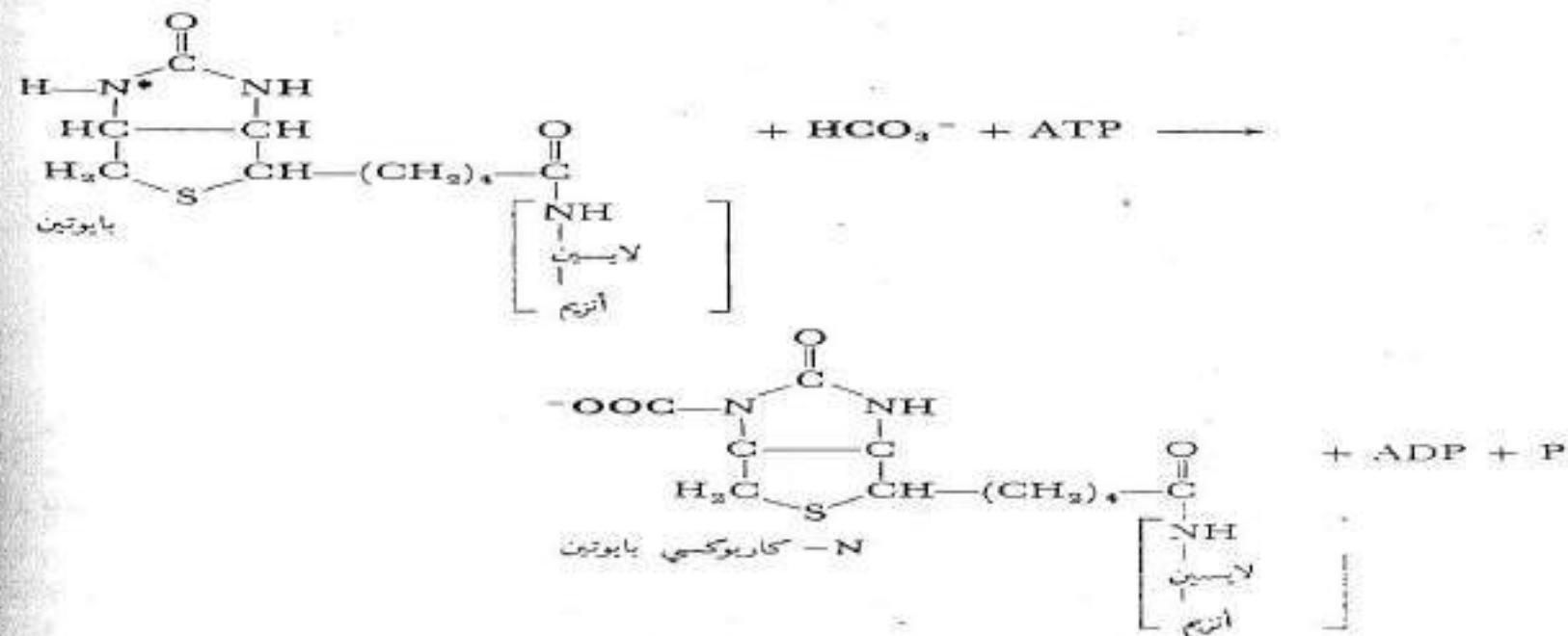
ان حامض اسكوربيك او فيتامين C شكل (7-7) يمكن تكوينه عند بعض الحيوانات ، من السكريات السداسية ، غير ان الانسان لا يستطيع تكوين هذا الفيتامين . ويعمل حامض اسكوربيك مانعاً للأكسدة (مادة مختزلة) لمركبات حيوية عديدة مثل ، ميتموكلوبين **Methaemoglobin** والسايتوکرومات **cytochromes** المؤكسدة (Fe^{+3}) وغيرها . وكذلك يعمل فيتامين C مترافقاً انتزاعياً في تفاعلات ادخال جزئي اوكسجين الى المادة الاساس **oxygenation reaction** مثلما ، ادخال اوكسجين الى البرولين واللايسين لتكوين هيدروكسى برولين وهيدروكسى لايسين على التوالي ،

اللذان يدخلان في تركيب البروتين ، كولاجين . كما يعمل حامض اسكوربيك ايضاً في تعزيز عملية امتصاص الحديد في المعى الالئي عشري . يختزل حامض اسكوربيك المؤكسد عادة ، بواسطة الكلوتاثيون (GSH) glutathione الى شكله الفعال ، حامض ديهيدرو اسكوربيك dehydroascorbic acid كما في شكل (7-7). يتآيضاً حامض اسكوربيك الى حامض اوكساليك ويترسب في الكليتين بشكل املأح الكالسيوم القليلة الذوبان . إن نقص فيتامين C يؤدي الى حدوث مرض الاسقربيوط الذي يتميز بحدوث درم ونزيف وتغيرات فسيولوجية في اللثة والاسنان ، تعتبر الحمضيات من اغنى المصادر لحامض اسكوربيك وتحتوي الطاطلة واللهاة والبطاطا على كميات من هذا الفيتامين . ويحتاج الانسان الى 60 ملغم في اليوم من هذا الفيتامين .



باليوتين (فيتامين H)
باليوتين (فيتامين H) يحصل عليه لدى الانسان من بكتيريا الامعاء ومن الغذاء ايضاً وان تناول زيادة من بياض البيض الذي يؤدي الى حصول نقص في الباليوتين ، وذلك لأن البروتين افيدين avidine الموجود في بياض البيض يقترب مع الباليوتين وهذا يمنع امتصاصه . كما ان ادوية السلفا Sulpha drugs تعيق امتصاص الباليوتين من قبل الامعاء .

يرتبط البايوتين مع مجموعة أمين اللايسين في إنزيم الكاربوكسيليس carboxylase. وان دور البايوتين الاسمي يتضمن إدخال مجموعة كاربوكسيل الى مادة الأساس. حيث يمتحن N-كاربوكسى بايوتين بمجموعة الكاربوكسيل للإادة الأساسية (شكل 7-8). مثلاً، إدخال مجموعة الكاربوكسيل الى استيال مساعد A الإنزيم (malonyl coen- A) ليتكون مالونايل مساعد الإنزيم (acetyl coenzyme A) zyme A. وفي الحيوانات الراقية يدخل فيتامين H في عملية حذف الأمونيا المكونة عن ازاحة مجموعة الأمين من الأحماض الأمينية. ان ثانى أوكسيد الكاربون المرتبط بالبايوتين يقترب بالامونيا ليتحول بعد بعض خطوات الى يوريا تطرح خارجاً. يوجد هذا الفيتامين بكثرة في فستق الحقل والحلب وصفار البيض والكبد ومعظم الخضروات، اضافة للموز والشليك والكاكاو. وتحتاج الإنسان الى 0.15 - 0.3 ملغم يومياً. يؤدي نقص هذا الفيتامين الى تقرش الجلد واعياء شديد وفقدان الشهية والام في العضلات وكآبة، وعدم انتظام ضربات القلب.



شكل (7-8) البايوتين وتكوين N-كاربوكسى بايوتين

2. الفيتامينات الذائبة في الدهون او الفيتامينات التي لا تعمل مراقبات انزيمية

Fat soluble vitamins (Vitamins not acting as coenzymes)

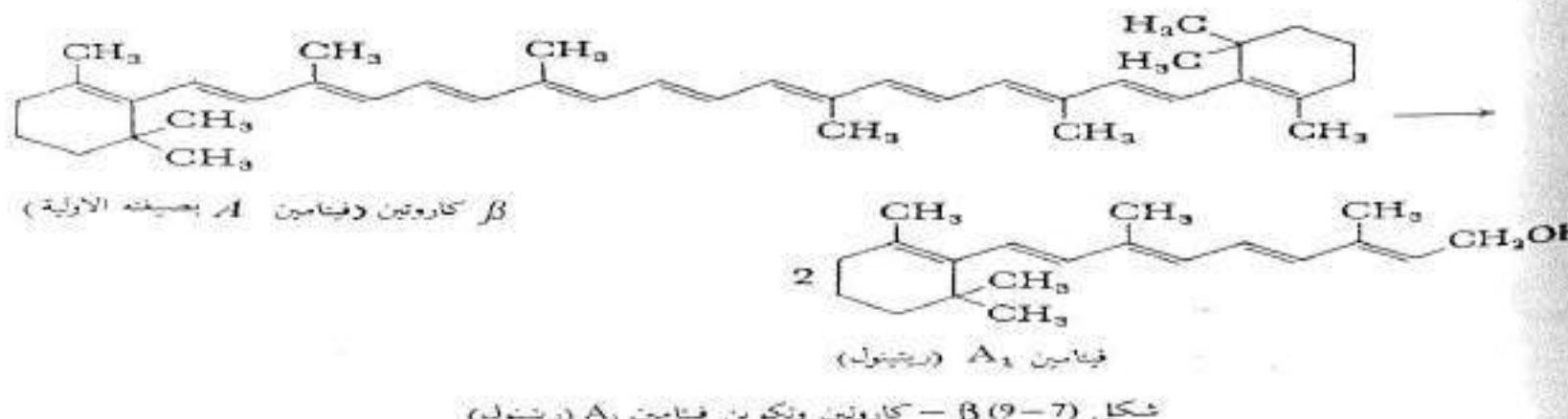
ان الفيتامينات الذائبة في الدهون لا تعمل مراقبات انزيمية كما هو الحال في الفيتامينات الذائبة في الماء (الانفحة المذكورة). وتشمل الفيتامينات الذائبة في الدهون فيتامين A و D و E و K.

(Retinol) Vitamin A

فيتامين A (ريتينول)

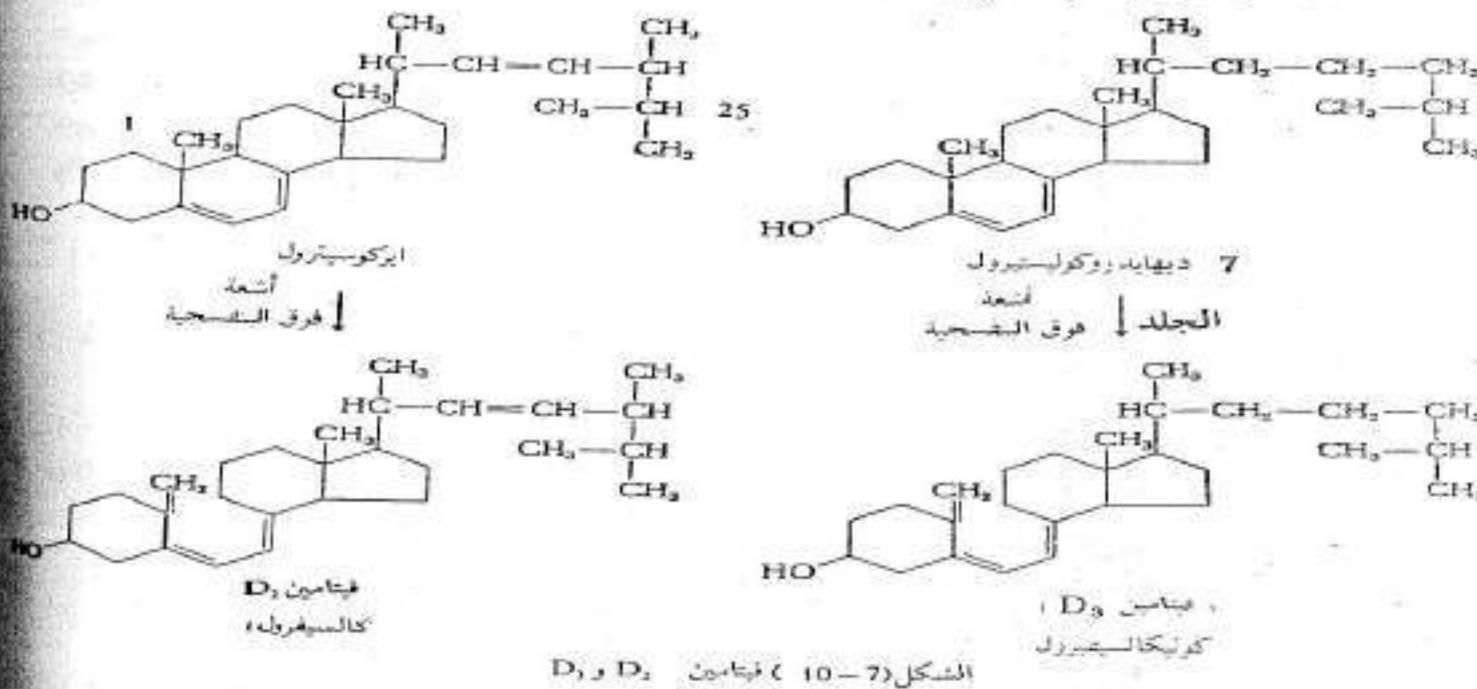
يحصل الانسان على فيتامين A من مصادرتين ، هما الخضراوات الغذائية ، حيث يتواجد فيتامين A بشكل اولي يسمى β - كاروتين carotene β (الفصل الرابع) ، ومن المصدر الحيواني بشكله النهائي ريتينول retinol .

ان كل جزيئه β كاروتين تتحلل في الامعاء الى جزيئتين من فيتامين A (ريتينول) (شكل 7-9). يلعب فيتامين A (ريتينول) دوراً مهماً في الرؤيا (عملية الابصان حيث يتحول الريتينول الى الشكل الفعال ريتينال او فيتامين A الديهايد). وهذا يقترن مع البروتين اوبيسين opsin ليكون rhodopsin ، الصبغة الحساسة للضوء وال موجودة في شبکية العين . وبهذا فإن نقص فيتامين A يسبب العشو الليلي night blindness . كما ان فيتامين A محفز للتناسل وعامل من عوامل النمو لهذا فإن نقصه يعيق التكاثر والنمو. يكثر وجود هذا الفيتامين في الجزر والخضراوات الصفراء والبرتقالية وفي الحليب ومشتقاته والبيض والكبد . يحتاج الانسان 0.75 ملغم من فيتامين A يومياً .



Vitamin D

يدعى فيتامين D أحياناً بالفيتامين الشمسي Solar vitamin . وذلك لأن تكوينه يشتمل على تعریض مركبات الستيروール sterols للأشعة فوق البنفسجية ultraviolet radiation . يوجد فيتامين D بشكليين مهمين ، يطلق على الأول فيتامين D_2 او كالسيفيرول calciferol والثاني فيتامين D_3 او كولكالسيفيرول provitamin D_2 يمكن الحصول على فيتامين D_2 عند تعریض المركب المسبق لهذا الفيتامين D_2 والسمى ايركوسيرول ergosterol الى اشعة الشمس او الاشعة فوق البنفسجية . كذلك يمكن الحصول على فيتامين D_3 ، عند تعریض المركب المسبق لهذا الفيتامين provitamin D_3 والسمى 7 - دهيدروكوليستيروول dehydro cholesterol - 7 ، الموجود في الجلد الى اشعة الشمس او الاشعة فوق البنفسجية . (شكل 7-10) . يتحول الكولكالسيفيرول في الكبد ، الى المركب 25 - هيدروكسي كولكالسيفيرول . 25 - hydroxycholecalciferol (25 HCC) وهذا يتحول في الكلية الى 1 ، 25 داي (ثاني) هيدروكسي كولكالسيفيرول (1,25 DCC) (كالسيتريابول Calcitriol) والذي يمثل الشكل الفعال لفيتامين D_3 (شكل 7-10) .

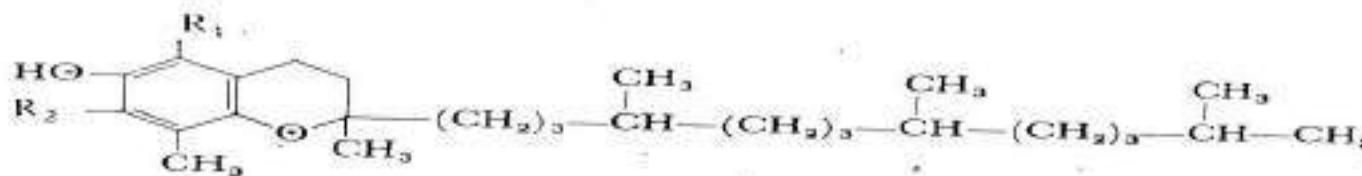


هذا الفيتامين تأثير مباشر على تكلى العظام والأسنان . وهو يحفز عملية امتصاص الكالسيوم من الأمعاء ، إذ يحفز تكوين بروتين ناقل يدعى البروتين المتحدد بالكالسيوم Calcium binding protein . كما يحفز عملية امتصاص الكلوي للكلسيوم والفوسفات . ون نقص هذا الفيتامين يؤدي إلى انخفاض في معدل الكلسيوم والفوسفات في الجسم ، وزيادة افراز الفوسفات بواسطة الكلي . وبهذا فإن اعراض نقص هذا الفيتامين هو ليبون العظام osteomalacia عند الكبار ومرض الكساح عند الاطفال . يوجد فيتامين D بكثرة في زيت كبد الحوت ، الحليب والزبد والكبد أيضاً وصفار البيض . ويحتاج الإنسان إلى 0.1 ملغم من هذا الفيتامين يومياً .

α - Tocopherol

فيتامين E (α توکوفیرول)

يوجد فيتامين E في الطبيعة بستة اشكال مختلفة ، وهي الفا ، بيتا ، كاما ، دلتا ، جاما و زيتا α توکوفیرول . غير ان اكثراً هذه الاشكال فعالية ووفرة هي الفا (α) - توکوفیرول (شكل 7-11) .



α : $\text{CH}_3 = \text{R}^2, \text{R}^1$
 β : $\text{H} = \text{R}^2, \text{CH}_3 = \text{R}^1$
 γ : $\text{CH}_3 = \text{R}^2, \text{H} = \text{R}^1$

شكل (7-11) تركيب الفا ، بيتا ، كاما - توکوفیرول (فيتامين E)

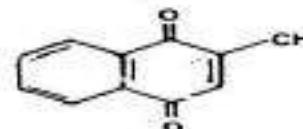
يتم امتصاص فيتامين E عن طريق الأمعاء الدقيقة وينقل عن طريق الدم إلى الكبد بواسطة البروتين الدهني (الدقيقات الكيلوسيمة chylomicrons) ومنه إلى انسجة الجسم المختلفة . إن فيتامين E يعتبر عاملًا فعالًا مانعاً للأكسدة antioxidant . إذ يعمل فيتامين E على حماية (منع) الاحماس الدهنية غير المشبعة والدهون الأخرى (الفصل الرابع) من الأكسدة والتحول إلى بيروكسيدات الدهون lipid peroxides (المتلازمة للأغذية الحيوية)؛ وحماية فيتامين A من التأكسد . ويسبب نقصه ضمور العضلات والعمق في الحيوانات ،

ويحتاج الإنسان إلى 14 ملجم من هذا الفيتامين يومياً. ويوجد فيتامين E بكثرة في الخضراوات ، البيض ، الكبد ، الفستق ، الجوز ، وفي الجنة الخنطة ، الرز وبذور القطن.

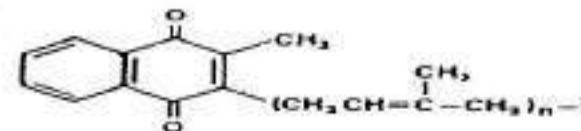
Vitamin K فيتامين K

يوجد فيتامين K بثلاثة أشكال ، وهي فيتامين K_1 (phylloquinone) ، فيتامين K_2 (Menadione) و فيتامين K_3 (Menaquinone) ، شكل (7-12).

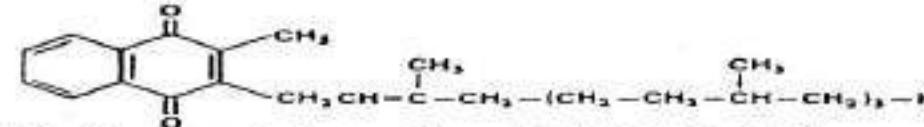
يعد فيتامين K عنصراً مهماً في عملية تثثر الدم ، حيث يحفز انتاج عوامل التثثر **clotting factor** وهي **II** (الثروموبين thrombin) ، **III** ، **IX** و **X**. وعوامل التثثر هي بروتينات يتم بناؤها في الكبد وتكون خاملة inactive ولكن فيتامين K يعمل على تحويلها إلى الأشكال الفعالة ، وذلك في تعجيل عملية ادخال مجموعة كاربوكسيل إلى وحدة خامض الكلوتاميك ، (الموجود في كل من البروتينات اعلاه) ليصبح كاما-كاربوكسي حامض كلوتاميك ، والذي يتحد مع الكالسيوم ليشارك في عملية تثثر الدم. يكثر فيتامين K في الخضراوات والكبد. وتقوم البكتيريا الموجودة في الأمعاء بتكوين مجموعة فيتامينات K_2 . يسبب نقص فيتامين K تأخيراً في تثثر الدم وكذلك مرض الرعاف (التزيف) hemorrhage disease يحتاج الإنسان 0.1 ملجم يومياً من هذا الفيتامين.



فيتامين K₂ مينادايدون



فيتامين K₂ ميناكونيون



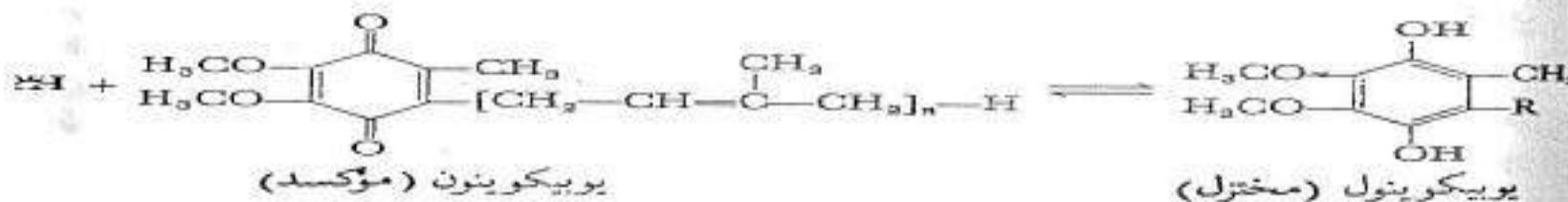
فيتامين K₁ فايلوكويونون

شكل (7-12) أشكال فيتامين K الثلاثة

Coenzymes not containing vitamins

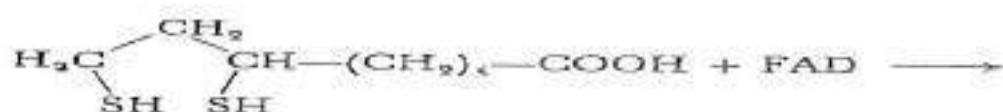
مما يلي جميع مراقبات الأنزيمات هي فيتامينات، فعلاً مركبات يوبيكويتون lipoic acid (المرافق الأنزيمي Q₁₀) وحامض ليبويك ubiquinones هي مراقبات أنزيمية لا تحتوي فيتامينات.

يدخل مرافق الأنزيم Q (مركبات يوبيكويتون) في عمليات نقل ذرات الهيدروجين والالكترونات في السلسلة التنفسية (الفصل 10) شكل (13-7). ويستطيع الإنسان أن يكون مركبات اليوبيكويتون التي يحتاجها.

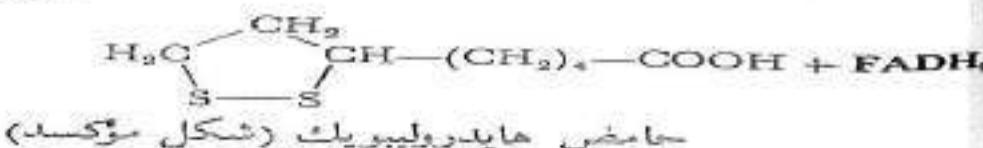


شكل (13.7) المرافق الأنزيمي Q بشكله المُوكسِد والمُختَرَل

أما حامض الليبويك فهو في شكله المُختَرَل حامض دهني ذو سلسلة قصيرة فيها مجموعتان SH. وفي شكله المُوكسِد تكون مجموعتا ال SH مرتبطتين مع بعض باصرة ثنائية الكربون شكل (14-7).



حامض الليبويك (شكل مُختَرَل)



حامض هايدروليبيويك (شكل مُوكسِد)

شكل (14.7) حامض الليبويك بشكل المُوكسِد والمُختَرَل

يشارك حامض الليبويك في تفاعلين رئيسيين هما تفاعلاً البايروفات و α -كيتوكلوتارات ديهيدروجينيس Pyruvate and α -Ketoglutarate dehydrogenase reactions حيث يستعمل في كل من التفاعلين TPP، حامض ليبويك و CoA و FAD^+ وكذلك NAD^+ . (انظر فيتامين B₁ وكذلك فصل 10-11).

يتحدد حامض ليبويك مع وحدة اللايسين للأنزيم فيتحول إلى الشكل الفعال، ليبوأميد. يشارك المراقب الأنزيمي ليبوأميد مع أنزيم بايروفات ديهيدروجينيس Pyruvate dehydrogenase في تحويل البايروفات إلى استيابل - مراقب الأنزيم Acetyl- A. كما يشارك ليبوأميد أيضاً في تفاعل α - كيتوكلوتارات ديهيدروجينيس الذي يحفز تحويل α - كيتوكلوتارات إلى سكسينايل مراقب الأنزيم A ، Succinyl CoA ، إحدى تفاعلات دورة كرييس ، (انظر الفصل II-10).

في الإنسان، لم تلحظ حالة مترتبة عن نقص حامض الليبويك ، وبهذا اعتبر حامض الليبويك مراقباً أنزيمياً وليس فيتاميناً. غير أن الأحياء المجهرية تحتاج هذا الفيتامين للنمو.



النيوكليوتيدات و الأحماض النووية

المحاضرة الرابعة

د. رنا طالب إبراهيم
د. نوبل شيبت محمد

الفصل السادس

النيوكليوتيديات والأحماض النووية Nucleotides and Nucleic acids

النيوكليوتيديات جزيئات حلوية مهمة ذات وزن جزيئي قليل ، تشارك في عمليات حيادية شتى . ومن النيوكليوتيديات المعروفة جيداً هي نيوكليلوتيديات بايريميدين وبيورين **pyrimidine and purine nucleotides** . تعلم النيوكليوتيديات وحدات تركيبية للأحماض النووية ريبوتيوكليك **RNA** ودی أوكسی (لا أوكسجيني) **RNA** ريبونيكوتيليك **DN**A ، وهي تشارك في آلية نقل المعلومات الوراثية كما تعمل هذه المركبات أيضاً في الأنظمة الحياتية عامة مصدراً حتى بالطاقة ، غالباً بالشكل أديتونسين ثلاثي (تريادي) فوسفات **ATP** وكذلك تعمل كمتوشرات تنظيمية (رسلا كيميائية ثانية) لعمليات أيضاً مختلفة مثل ، النيوكليوتيدي أديتونسين أحادي (مونو) فوسفات الخلقي **cAMP** وكواتونسين أحادي (مونو) فوسفات الخلقي **cGMP** (انظر فصل 15) . وتعمل النيوكليوتيديات مراقبات أنزيمية مثل **NAD⁺** و **NADP⁺** و **FAD** (فصل 7) وكذلك تشارك في العمل كمركبات وسطية في التكوين الحيائي للكاربوهيدرات (مثل **UTP**) والدهون المعقدة (الفصل 12.11) .

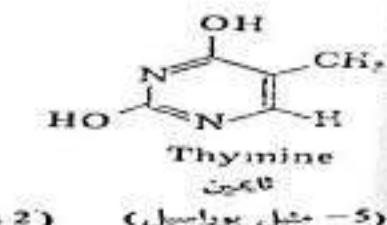
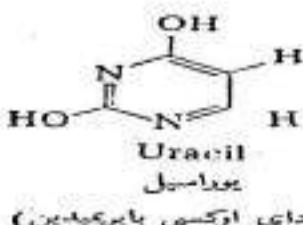
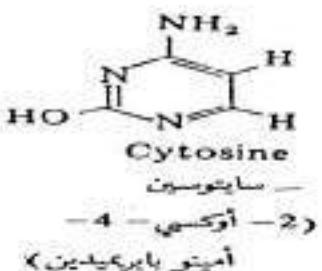
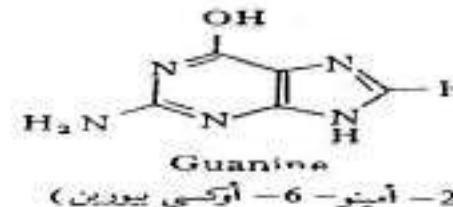
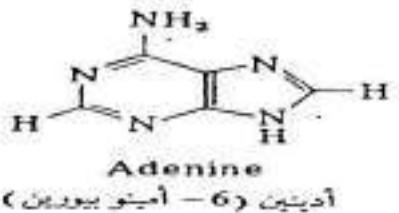
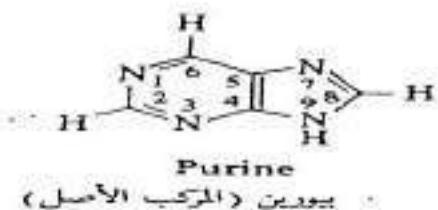
Pyrimidine and Purine bases

ان - الحلقات غير المتجانسة التي تؤلف نواة كل من نيوكليلوتيديات البايريميدين والبيورين . تملك التركيب التالي ، شكل (1-8-1) .

ان قواعد البايريميدين الرئيسية الموجودة في الأحماض النووية هي ، سايتوسين **cytosine** وبيوراسيل **uracil** وثايمين **thymine** ، والتي لها التركيب التالي شكل (1-8-1) :

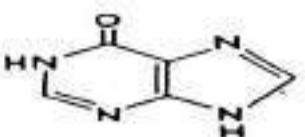
ان المتناظر (المتاثل) بالشكل سيفو أو لاكتام (O = NHC -) لسايتوسين يكون غالباً أكثر من الشكل اينول أو لاكتام (N = COH) **lactim** عند الرقم الهيدروجيني المتعادل (الرقم الهيدروجيني الفيزيولوجي للخلية) .

أما القواعد البيورينية الرئيسية في الأحماض النووية فهي الأدينين والكوانين .
شكل (1-8) . adenine and guanine

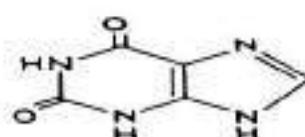


شكل (1-8) - أ) القواعد الترigoينية الموجودة في الريوكليوبيات والأحماض النووية

وهناك اثنان من قواعد البيورين الأخرى هما زانثين xanthine وهايبوزانثين hypoxanthine الموجودان كمركبات وسطية ناتجة من العمليات الأيضية لل腺ينين والزانثين (الفصل 14) .



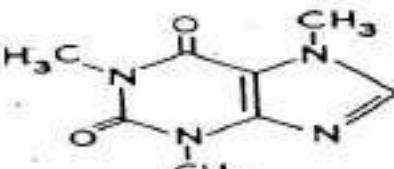
هايبوزانثين
(6-أوكسي بورين)



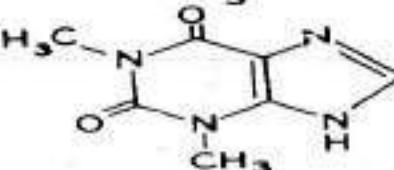
زانثين
(داير اوكسي بورين)

وفي النبات توجد مجموعة من قواعد البيورين التي تحتوي على معوضات مثيل . وعلّك العديد من هذه القواعد خصائص عقاقيرية مثلاً ، القهوة تحتوي على القاعدة البيورينية

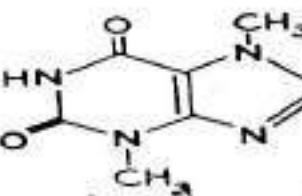
كافيين 7.3.1 (تراعي) مثيل زانتين (1, 3, 7 trimethylxanthine) وفي الشاي يوجد الشيفوفايلين 3.1-theophylline 1.3 dimethylxanthine ، كما يحتوي الكاكاو Cocoa على التريوبرومدين 3.7 (threobromine) - 7.3 - ثنائي مثيل زانتين (3.7. dimethylxanthine) . وهذه جميعاً عقاقير منبهة (1-8) - ب)



كافيت (1,3,7- trimthylxanthine)



شيفوفايلين (1,3- dimethylxanthine)



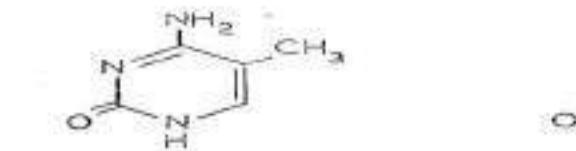
تريوبرومدين (3,7- dimethylxanthine)

شكل (8- 1 - ب) مركبات بيوورين معروضة موجودة في القهوة

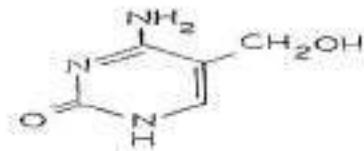
وهناك قواعد بيوورين وباءيركيدين اخرى توجد بنسبة ضئيلة في الاحماس النووية للبكتيريا والبرواثنح وكذلك توجد في الحامض النووي الريبوذى الناقل transfer RNA لكل من الخلايا البدائية والحقيقة النواة ، وقد وجدت اخيراً في الحامض النووي الريبوذى الرسول messenger RNA لخلايا الحيوانات الثديية (شكل 8-2) .

Nucleosides and Nucleotides

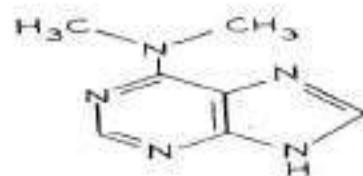
مركبات النيوكليوسيد والنيوكليوتيد ومشتقاتها
ان قواعد البيورين والباءيركيدين توجد بكثرة في الطبيعة بشكل مركبات نيوكليلوسيد ونيوكليوتيد



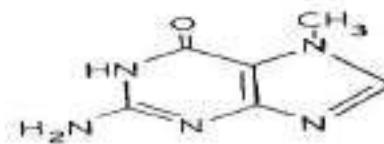
5-Methylcytosine
ـ مثيل سايتوسين



5-hydroxymethylcytosine
هيدروكسي مثيل سايتوسين



N₆,N₉ - دناتي (دائي) مثيل ادينين



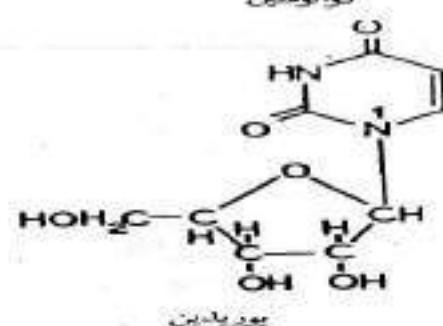
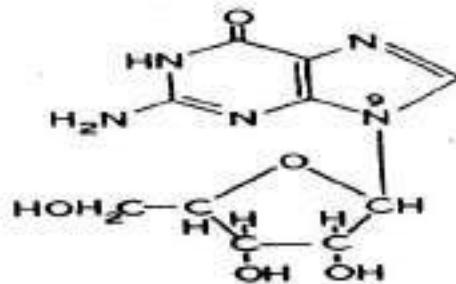
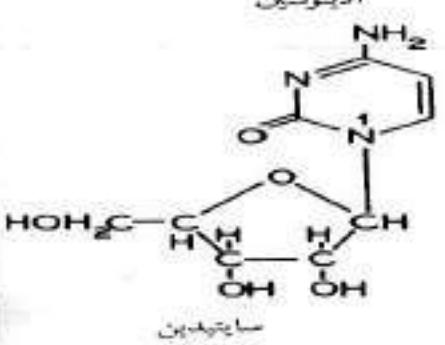
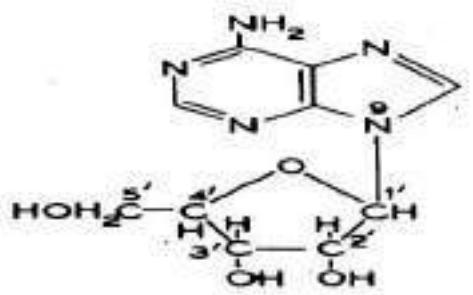
7-مثيل كوانين

شكل (8-2) تواجد بيوورين وبايرميدين غير شائعة موجودة في الطبيعة

النيوكليوسيد

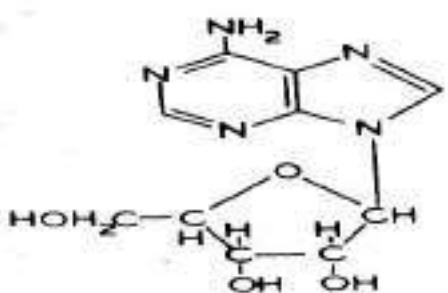
يتألف النيوكليوسيد من قاعدة بيوورين أو بايرميدين متصلة بوحدة سكر (قاعدة نتروجينية + سكر) ويكون السكر غالباً β -D-ريبيوز أو 2-دي أوكسي- β -D-ريبيوز. وتكون الأصارة الرابطة بينها متصلة بذرة النتروجين للقاعدة (الموقع 1 في البايرميدين أو الموضع 9 في البيورين) وذرة الكاربون 1 للسكر. وتدعى هذه بالأصارة N-glycosidic bond وتسمى النيوكليوسيدات الأربع الرئيسية كما يأقى :

ادينوسين adenosine وكوانوسين guanosine وسايتيدين Cytidine وبيوريدين uridine، أما دي أوكسي (لا أوكسجيني) ريبونيكليوسيدات الأربع الرئيسية فتسمى 2-دي أوكسي ادينوسين deoxyadenosine و 2-دي أوكسي سايتيدين deoxycytidine و 2-دي أوكسي كوانوسين deoxyguanosine و 2-دي أوكسي ثايميدين deoxythymidine شكل (8-3).



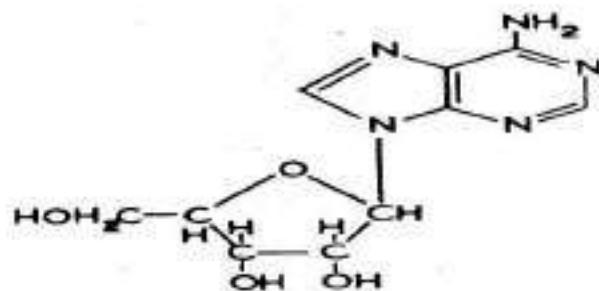
شكل (3-8) التركيب الكيميائي لريبيوتوكوكليوسيدات

وتكون النيوكوكليوسيدات لها التركيب الفضائي انتي anti (معاكس) بشكل غالب (شكل 8-4).



تركيب فضائي معاكس

شكل (8-4) التركيب الفضائي المعاكس والمتماثل للنيوكوكليوسيد، ادينوسين



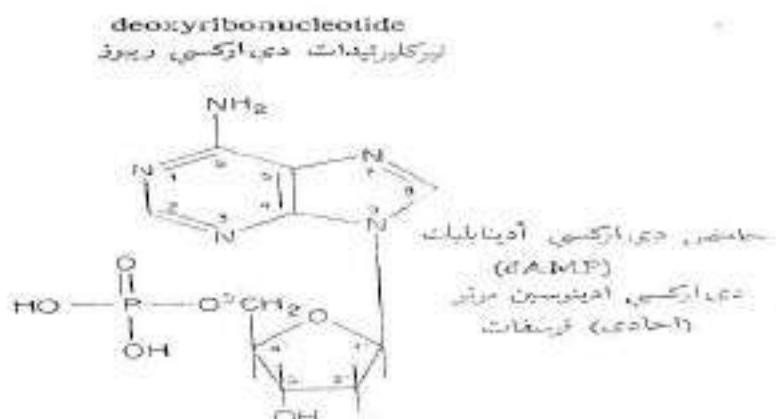
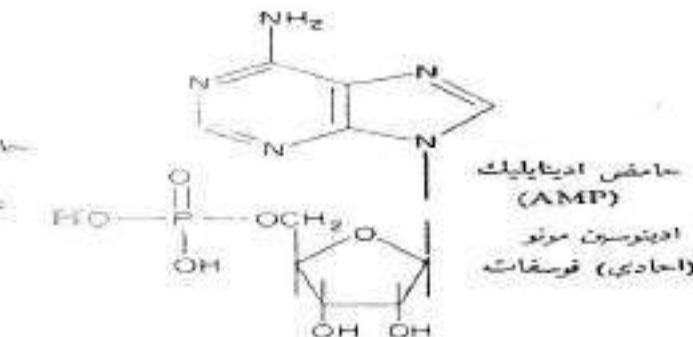
تركيب فضائي معاكس

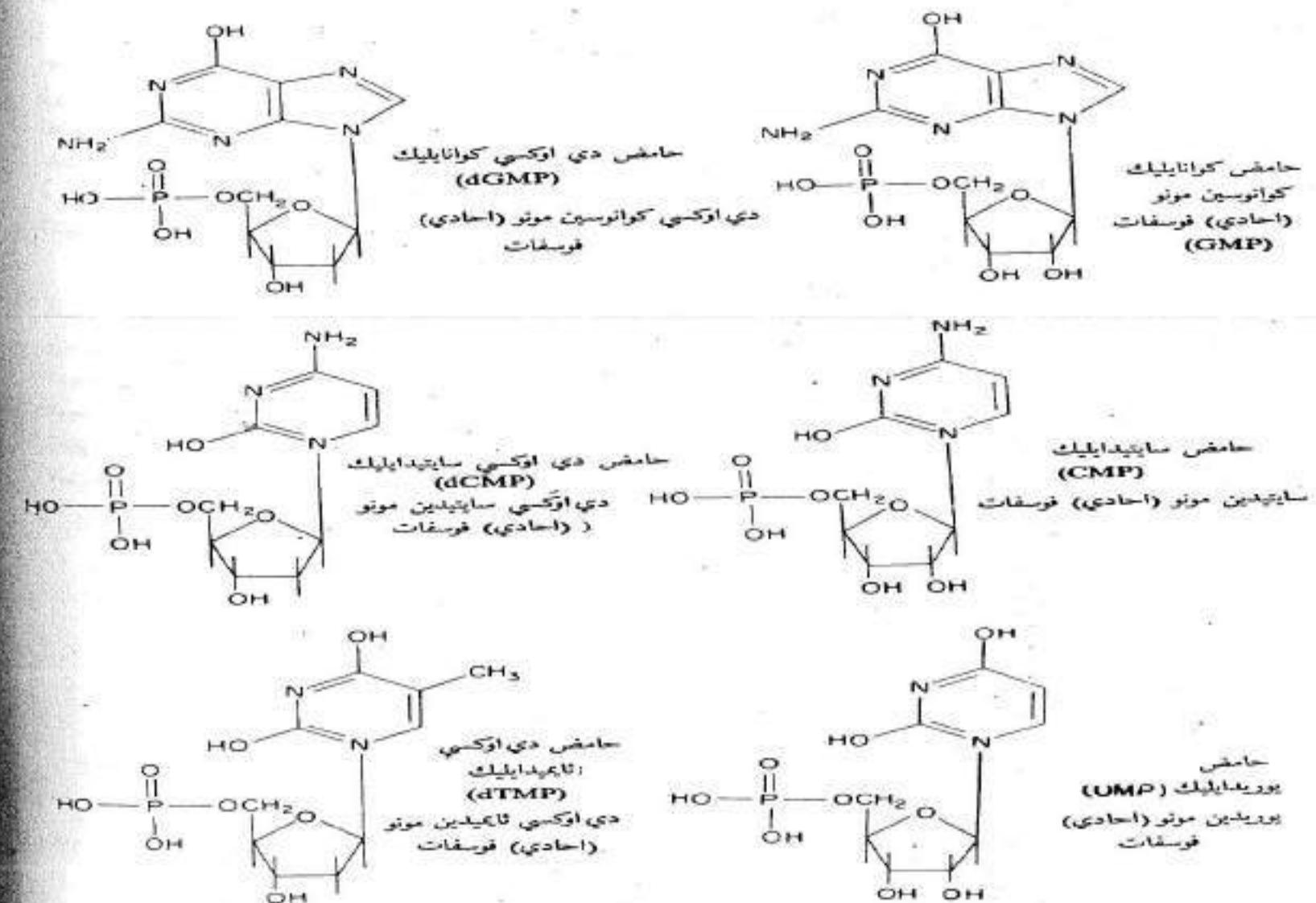
النيوكليوتيد

النيوكليوتيد هو نيوكليوسيد محسنة (أي أن النيوكليوتيد يتألف من نيوكليوسيد + حامض فوسفوريك)، حيث تكون فيه مجموعة OH أو أكثر لاسكريبيون أو دي أوكسي ريبوز متصلة مع حامض الفوسفوريك وفي النيوكليوتيدات تستعمل الأرقام $1'.....2'.....3'.....5'$ للإشارة إلى ذرات السكر وذلك تبعياً عن ذرات القاعدة التي موجودة في الجزيء نفسه. ويرتبط حامض الفوسفوريك باصرة استرية مع الريبوز في موقع $1'$ أو $3'$ أو $5'$ كما يرتبط مع $2'$ - دي أوكسي ريبوز في موقع $1'$ أو $3'$ أو $5'$ - وتوجد النيوكليوتيدات المحسنة مع OH السكر عند الموضع $5'$ ، منتشرة في الطبيعة أكثر من غيرها.

ويمكننا هنا أن الريبونيوكليوتيد، أدينيوسين مونو (الحادي) فوسفات (AMP) أو حامض أدينايليك adenylic acid مثلاً، يتكون من أدينين + ريبوز + فوسفات، وهي أوكسي ريبونوكليوتيد، $2'$ - دي أوكسي أدينيوسين مونو فوسفات (dAMP) أو $2'$ - دي أوكسي أدينايليك deoxyadenylic acid $-2'$. يتكون من أدينين $-2'$ - دي أوكسي ريبوز + فوسفات (شكل 8-5). إن جميع النيوكليوتيدات المحسنة على فوسفات هي أحامض، وذلك بسبب قابلية الثنائي للذرات الهيدروجين لمجموعة الفوسفات الموجودة. ويرسم في الشكل (8-5) نيوكليوتيدات الريبوز أو الريبيون التي توجد غالباً في الأحياء.

Ribonucleotide
نيوكليوتيدات ريبوز

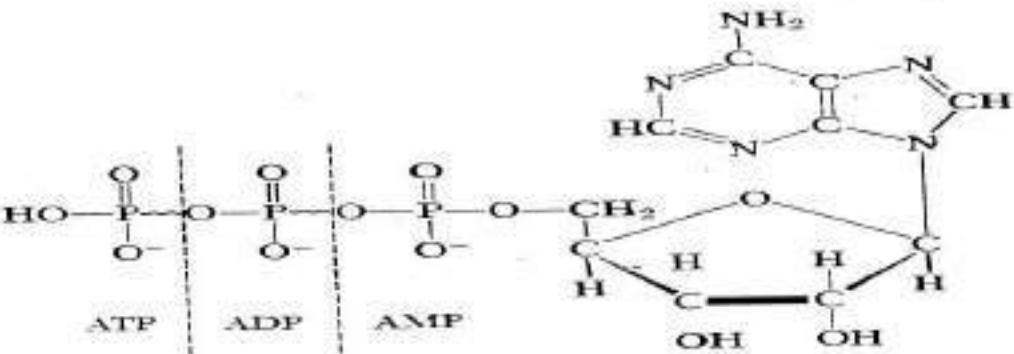




شكل (5) نوكليوئيدات اليورين والبايريدين الريبيبة التي توجد في الأنساس النوية RNA, DNA

ويعمل كل من حامض الأدينيليك وحامض البيريديليك مركبات مهمة في العمليات الأيضية للكاربوهيدرات في العضلة. كما يوجد العديد من النيوكليوتيدات ومشتقاتها بصورة حرة في الأنسجة وهي تشارك في العمليات الأيضية المختلفة.

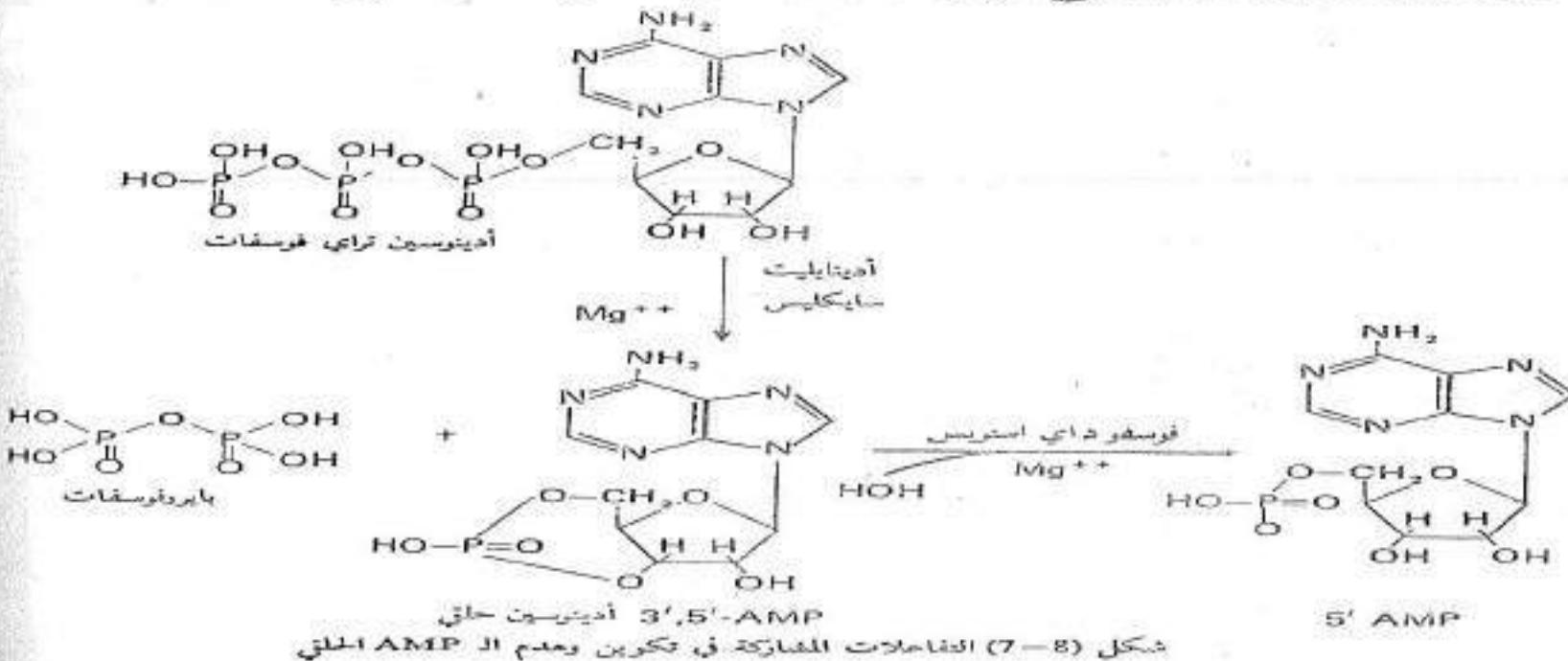
وهناك نيوكليلوتيدات ثنائية الفوسفات وثلاثية الفوسفات تدخل في مختلف العمليات الأيضية ، مثل ، ادينوسين داي (ثنائي) فوسفات adenosine diphosphate ADP وادينوسين تراي (ثلاثي) فوسفات adenosine triphosphate (شكل 8-6) . وتعد مثل هذه المركبات مهمة جداً حيث أنها تشارك في عمليات الفسفرة التأكسدية (الفصل 10) ويعتبر ال ATP خاصة مصدراً ونافذاً للطاقة حيث يستخدم تقريرياً في جميع تفاعلات الخلية التي تحتاج إلى طاقة . وعند تحلل الأصارة الثالثة في جزئي ال ATP يتبع ال ADP 7000 سعرة من الطاقة الكامنة . ويوجد ال ATP في خلايا الثدييات بتركيز 1mM تقريباً.



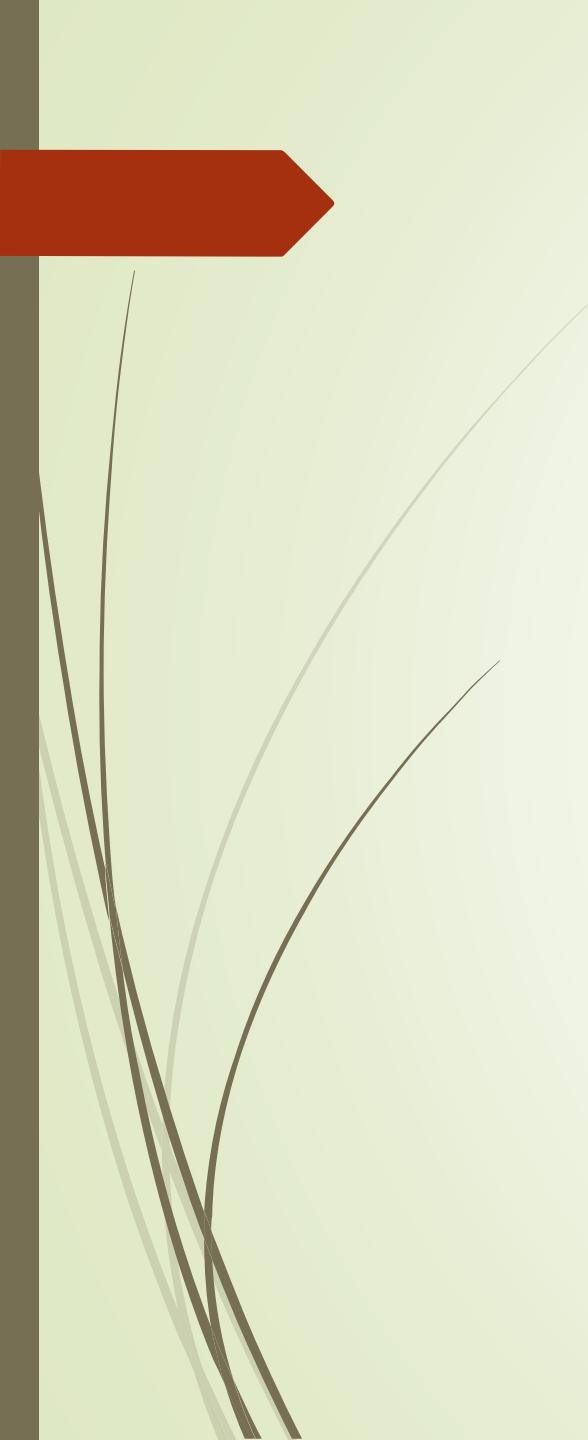
شكل (8-6) تركيب ادينوسين تراي (ثلاثي) فوسفات ATP عند 17.0 pH
تحتوى أصارة ذو طاقة حالية

ومن مشتقات النيوكليوتيدات المهمة هو المركب 3 - 5 ادينوسين مونوفوسفات الخلقي ، **adenosine-5'-3' cyclic monophosphate** (شكل 8-7) . ويوجد ال AMP الخلقي في جميع خلايا الحيوانات تقريرياً (انظر الفصل 15) . ومن بين الوظائف المتعددة التي يقوم بها ال AMP الخلقي في الإنسان والحيوان ، دوره كمرسل أو مخبر كيميائي يتحكم بسرعة التفاعلات الأنزيمية داخل الخلايا لعدد كبير من

الأنسجة . ولقد لوحظ بأن عدداً كبيراً من الهرارات تذكرت أو تحرر كنتيجة لتحفيز خلائق هذا المركب الحيوي . ويتكوين الـ AMP الطلق من الـ ATP وبوجود الإنزيم ادينايلت سايكليز adenylate cyclase (شكل 7) . ويتحطم الـ AMP الطلق في الأنسجة بوساطة تحوله إلىAMP وذلك بوجود إنزيم cAMP فوسفوداي استريل phosphodiesterase . وبلغ تركيز الـ cAMP في الخلية $1\mu M$ تقريباً .



وهناك نيوكليلوتيدات حلقة اثيرة مشابهة في وظائفها للـ cAMP . مثل ، 3'-5'-GMP كواتوسين مونو (احادي) فوسفات أو GMP الطلق cyclic GMP (انظر الفصل 15) . وتوارد في الخلية نيوكليلوتيدات أخرى تلعب دوراً مهماً في العمليات الایاضية المختلفة ، حيث تعمل مرافقات انزيمية coenzymes مثل : فلافين مونو نيوكليلوتيد Flavin Flavin adenine mononucleotide (FMN) وفلافين ادينين داى نيوكليلوتيد Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) ونيكوتين - اميد ادينين داى نيوكليلوتيد (FAD) (انظر الفصل 7) .



المحاضرة الخامسة

الاحماض النوويه

الكيمياء الحياتية النظري

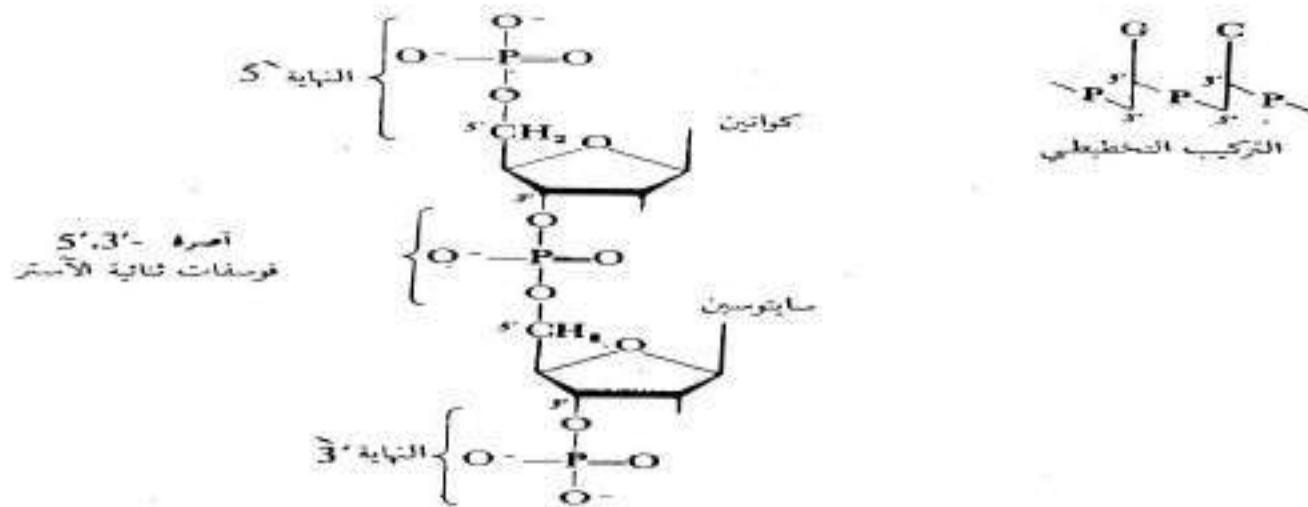
د. رنا طالب إبراهيم

د. نوبل شيت محمد

الاحاض التوبية

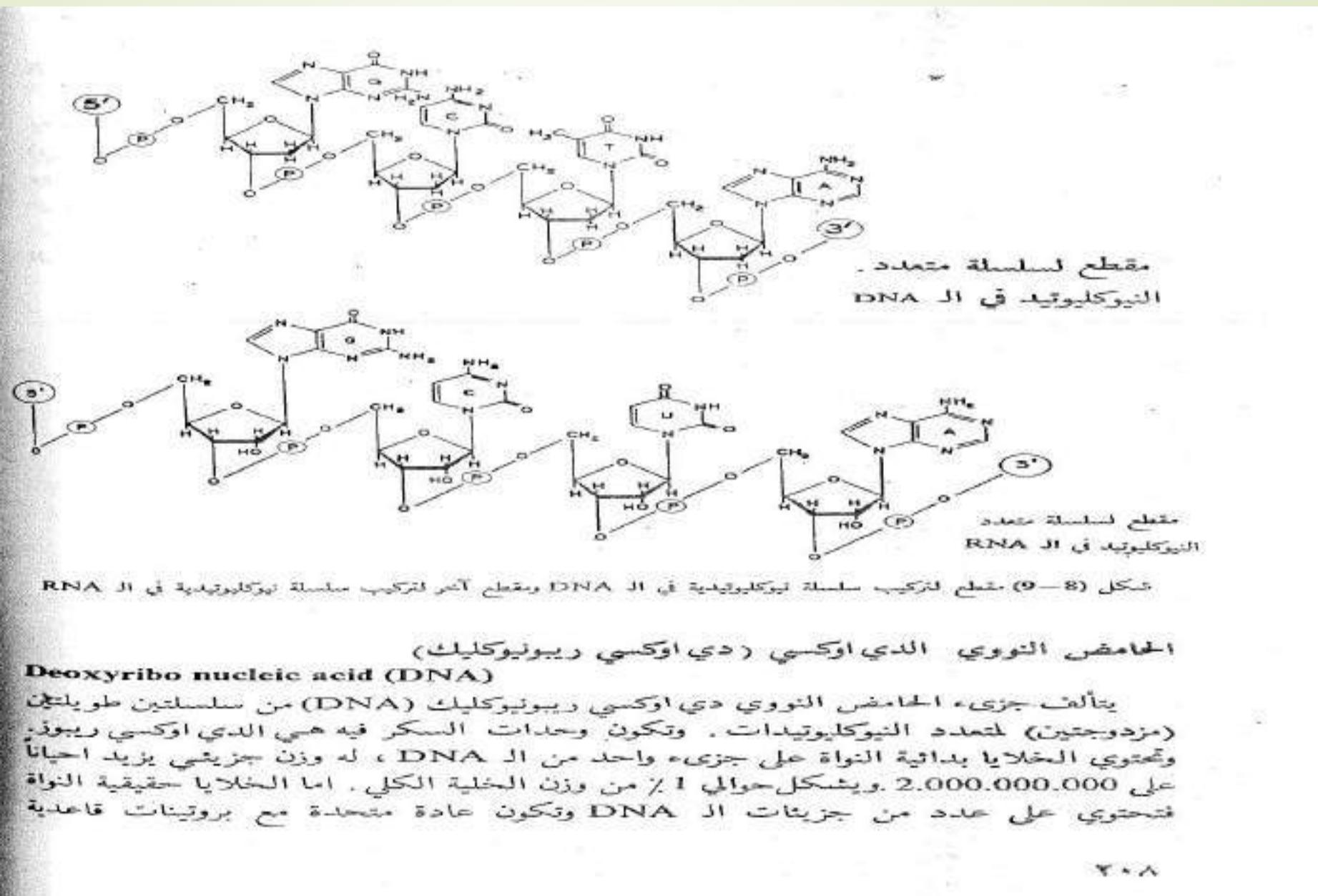
Nucleic acids

الاحماض النووي تتمثل النوع الرابع للجزيئات الحياتية الكبيرة الموجودة في الخلية. والاحماض النووي تتكون من وحدات متكررة من النيوكليوتيدات (شكل 8-5)، المرتبطة مع بعض بوساطة الاواصر $3'-5'$ فوسفات ثنائية الستر $3'-5'$ phosphodiester linkages. تمت الاواصر $3'-5'$ فوسفات ثنائية الستر بين الـ $\text{OH}-3'$ للسكر في جزء النيوكليوتيد الواحد وبين مجموعة الفوسفات في الـ $\text{OH}-5'$ للسكر في جزء النيوكليوتيد الذي يليه (شكل 8-8). وهكذا تكون الاحماض النووي من عمود فقري من وحدات السكر والقوسفات المتعاقبة، تبرق عنده القواعد النتروجينية.



شكل (8-8) تركيب نيوكلريوتيد ثالثي تظاهر فيه الاصرة 3-5 فوسفات ثنائية الاستر

وهناك نوعان من الاحياء النوية هما الحامض النووي دي اوكسي ريبوزي (لاوكسجيني) (DNA) وحامض الريبوزي (اوكتسجيني) (RNA) (شكل 8-9).



كالفيستون والبروتامين ويتحدد وجود جزيئات DNA في نواة الخلية وبصورة متخصصة في الكروموسومات.

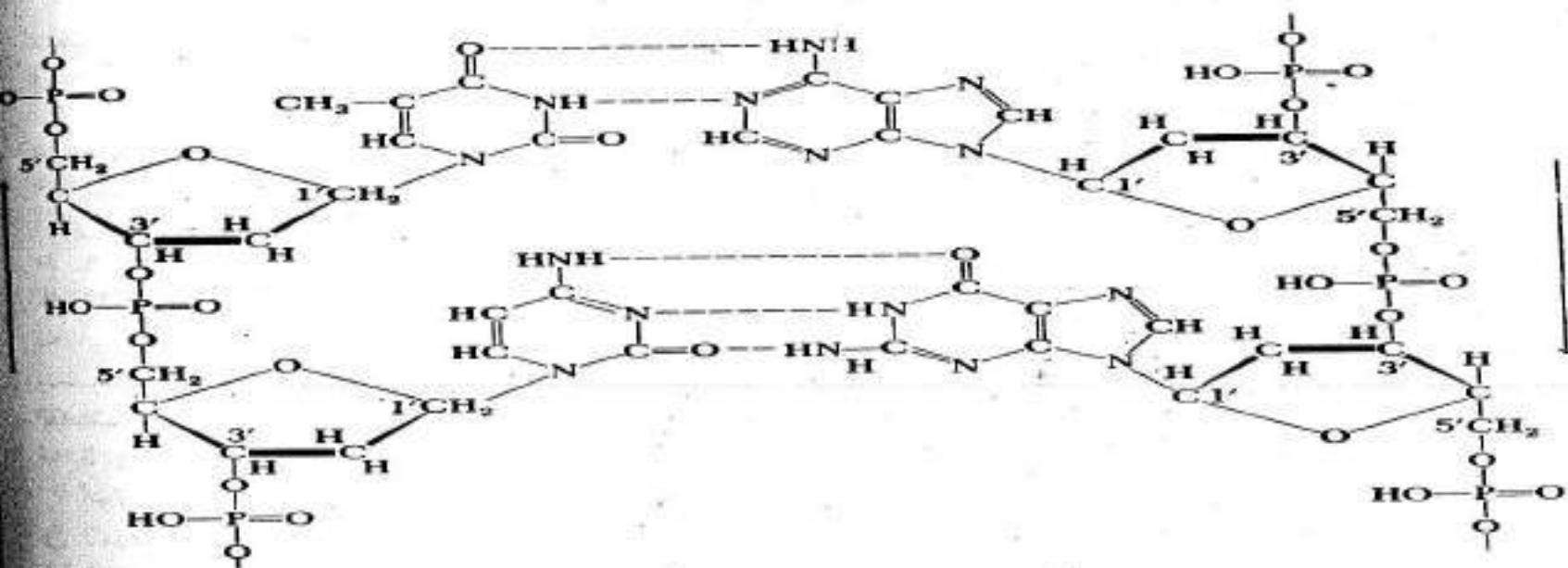
وان الكروموسوم يتألف من الاحماض النووي الديوكسي ريبوزي والبروتين القاعدى **هستون histone**. ويوجد جزءاً قليلاً من الـ DNA في الميوكوتيريا . وهكذا فإن الـ DNA هو عنصر الوراثة الأساس في الخلية (انظر الفصل 14). وإن المعلومات الوراثية تكون في التسلسل المعني (المهدد) للقواعد الترويجينية التي تتألف سلسلتي الـ DNA . إن الـ DNA يحتوى على الجينات **genes**. وإن الجين هو جزء أو مقطع صغير معين من الـ DNA (الكروموسوم) ، وهو دالة يحمل المعلومات الوراثية لبروتين واحد معين.

وتحتوى الاحماض النووي الديوكسي ريبوزية في جميع أنواع الخلايا على اربع وحدات رئيسية من النيوكليوتيدات الاحادية وهي **dAMP** و **dGMP** و **dTMP** و **dCMP** (شكل 8-5) متصلة بترتيب (تعاقب) مختلف بوساطة الاواصر 3'-5' فوسفات ثنائية الستر.

وتحتوى الاحماض النووي الديوكسي ريبوزية المزعولة من انواع مختلفة من الكائنات في نسبة وتسلسل الوحدات الاربع من النيوكليوتيدات الاحادية ، وكذلك تختلف باوزانها الجزيئية . وقد تحوى جزيئات الـ DNA اضافة الى القواعد الترويجينية الاربع الرئيسية ، مشحقات لهذه القواعد ولكن بكميات قليلة جداً.

ولقد وجد العالم جاركوف Chargaff والعاملون معه عام 1950 . ان مجموع نيوكلويوتيدات البيورين في الـ DNA مساوية لمجموع نيوكلويوتيدات البارميريدين . وان كمية الادينين في الـ DNA مساوية لكتلة الثامين وكذلك كمية الكوانين مساوية لكتلة السايتوسين . ان تكافؤ القواعد الترويجينية بهذا الشكل ادى الى الاقتراح بان في جزئي الـ DNA يقترن الادينين والثامين مع بعض بوساطة اثنين من الاواصر الهايدروجينية . بينما يقترن السايتوسين والكوانين مع بعض بوساطة ثلاثة اواصر هيدروجينية . ولقد اشارت نتائج التسخين (المعايرة) الى ان جزئي الـ DNA يتألف من سلسلتين نيوكلويوتيدية طولية مشببة مع بعض بوساطة التأثير الهايدروجيني . بين وحدات القواعد الترويجينية المتقابلة للسلسلتين (شكل 8-10) .

ولقد اشارت نتائج التحليل الجزئي الـ DNA باستخدام تقنية الحيدود لأشعة X **diffraction** ان الـ DNA يملك دورين متتالين في تركيبه الطبيعي دوراً رئيسياً يقدر بـ 3.4 Å (انكستروم) ودوراً ثانوياً يقدر بـ 34 Å .



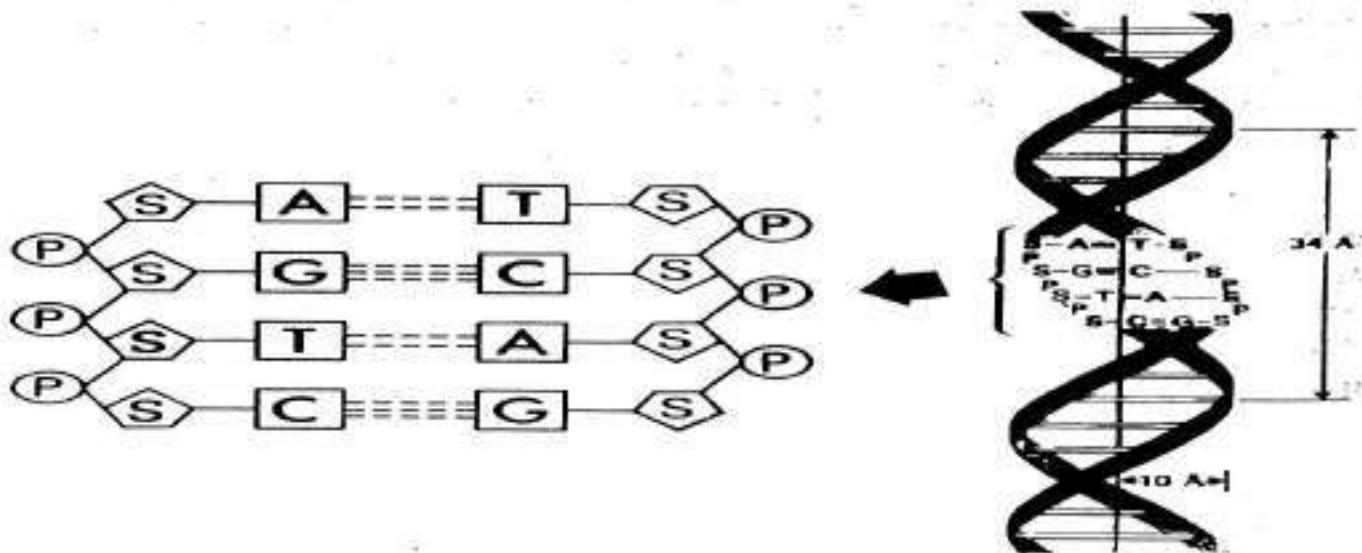
شكل (8-10) التأثر الميدروجيني بين السلاسلين المترابطتين لجزئي حامضي ده اوكتيسي ريبونوكليك DNA

نوروج واتسون - كرييك لتركيب الـ DNA

Watson — Crick Model of DNA Structure

لقد افترض العالمان واتسون وكرييك عام 1953 نوروجاً ثلاثي الأبعاد لتركيب الـ DNA بعد الاخذ بنظر الاعتبار كلاً من نتائج التحليل باشعة X — وتكافؤ القواعد وغيرها من الخصائص الكيميائية والفيزيائية لـ DNA. وكذلك افترض الميكانيكية التي بواسطتها يتم تكرار المعلومات الوراثية. ويشير نوروج واتسون — كرييك (شكل 8-11) إلى ان الـ DNA يتكون من سلاسلين حلزونيتين من متعدد النيوكليوتيد ملتفتين حول محور واحد لتكوين حلزون مزدوج double helix. وان هاتين السلاسلين تسيران باتجاهين متعاكسيين (غير متوازيتين). وان قواعد البيورين والبايريميدين لكل سلسلة تكون مرتبة الى الداخل من الحلزون المزدوج، وان مستوى ياتها توازي احداهما الاخرى. وان قواعد السلسلة الاولى تفترن بالمستوى نفسه مع قواعد السلسلة الثانية. ويتم الاقتران بين القواعد التي تتلامع فقط داخل هذا التركيب وبوساطة اواصر هيدروجينية. وان ازواج القواعد المفترضة

الملائمة هي $G = C$ و $A = T$ وهذه تعطى اعظم ثبات واستقرار لجزئية الـ DNA وبالنسبة الى الدورية $\Delta 3.4$ التي لوحظت بوساطة اشعة X كان واتسون وكريك افترضوا ان القواعد المزدوجة عمودياً تبعد بعضها عن الآخر $\Delta 3.4$. وعما ان هناك عشر وحدات من النيوكليوتيد لكل لفة كاملة من الحلزون المزدوج لذا فان المسافة الثانوية المعادة هي $\Delta 34$. وان هذه المسافات المكررة تكون ممكنة فقط عندما يزدوج (يقترب) البيورين والبايريميدين في تركيب حلزوني بالطريقة المفترضة. ان سلسلتي متعدد النيوكليوتيد للحلزون المزدوج في الـ DNA تكون غير متاولة بالنسبة لسلسل قواعدها ولكن تكون متاكاملة complementary بعضها مع البعض الآخر. فاينما يكون الاحداث في السلسلة فان الثمانين يكون مقياً له في السلسلة الاخرى والعكس بالعكس. وبالطريقة نفسها فان الكوانين يوجد في السلسلة بينما يوجد السايتوسين مقياً له في السلسلة الاخرى والعكس بالعكس (شكل 8-11).



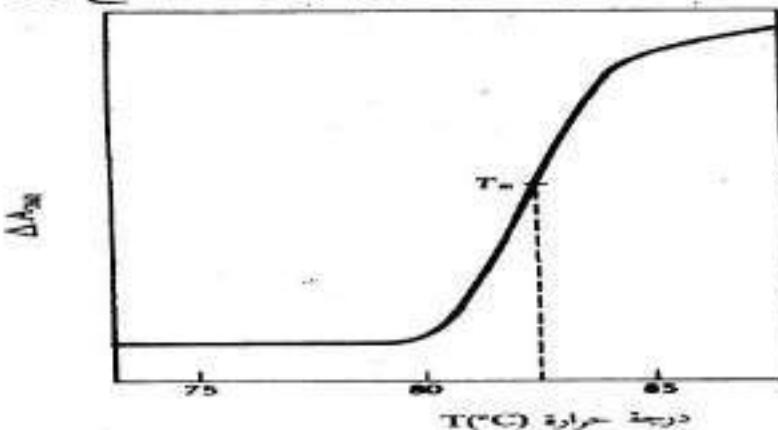
شكل (8-11) تركيب الحلزون المزدوج للـ DNA وتحتى هنا P. فوسفات ثانية الاستر. S. هي اوكسني ديموكسني A = T هما افتراض الاحداث مع الثمانين و C = G هو افتراض كوانين مع السايتوسين

خواص فيزيائية أخرى مهمة لـ DNA الطبيعي

من الممكن فصل الـ DNA الطبيعي بشكله المخلوق المزدوج من خلايا عمرة بأخذ التقييات الملاعة، بوساطة الاستخلاص بمحلول ملحي مخفض يتبعه ترسيب بالكحول البارد، حيث يكون الـ DNA عديم الذوبان فيه. ويمكن تنقية الـ DNA بوساطة أحد طرق التحليل الكروماتوغرافي.

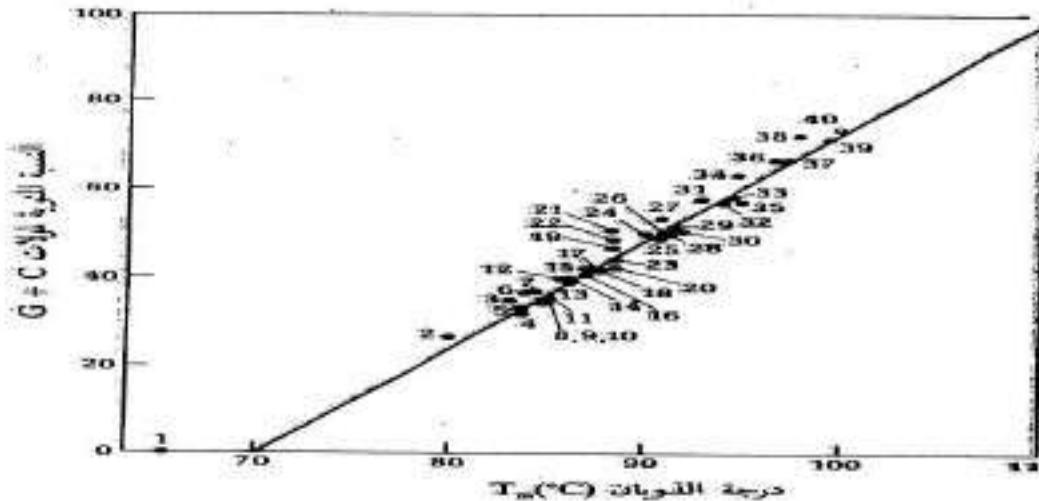
درجة ذوبان الـ DNA

إن الجزيئات الطبيعية لـ DNA تتحطم عادة بزيادة قليلة في درجات الحرارة وهي بهذا على العكس من البروتينات الكروية التي تفقد صفاتها الطبيعية بصورة تدريجية في مدى واسع من درجات الحرارة. إن نقطة التحول الحاد هذه تشبه درجة الذوبان الحادة للبلورات العضوية البسيطة. وفي الحقيقة فإن تحطم الـ DNA أو عملية تغير صفاته الطبيعية بالحرارة تعرف غالباً بالذوبان melting. وإن تماذج الـ DNA المختلفة تختلف أنواع الخلايا تمازج باختلاف درجات ذوبانها أيضاً (شكل 8-13). وتعرف درجة الذوبان melting temperature، T_m باتها درجة الحرارة عند النقطة الوسطية لتمذج الذوبان (شكل 8-12). تزداد درجة الذوبان (T_m) بصورة خطية مع ازدياد ازدواج قواعد G-C.



شكل (8-12) منجي الذوبان لـ DNA بكتيري T_m (درجة الذوبان) هي درجة الحرارة عند منتصف التمزق (82.5°C). يشير إلى التغير الحاصل في الامتصاص عند طول موجي 260 نانومتر لـ DNA أثناء زيادة درجات الحرارة.

وذلك لأن الأوصى الهيدروجينية الثلاثة للأ- $G \equiv C$ تكون أكثر ثباتاً من الأوصىين الهيدروجينيين للأ- $A = T$. فكلما ازدادت كمية ازواج $G = C$ كلما ازداد ثبات المركب وازدادت الطاقة اللازمة لبسطيه شكل (8-14). أن التعيين الدقيق لدرجة ذوبان غاذج متعددة من الأ-DNA تحت ظروف ثابتة من درجة حامضية وقوة لبوبية يمكن أن تعطينا بصورة دقيقة مدهشة التكوين القاعدي للأ-DNA معين.



شكل (8-13)رسم بياني للأ-DNA (درجة الذوبان) لأرباعي ازواج DNA مختلف من المصادر ذات حيوان وراثي مقابل محتواها من GC. قيست جميع المماض تحت ظروف ثابتة.

Denaturation of DNA

يكون الملازون المزدوج الطبيعي لجزيء الأ-DNA ثابتاً تماماً عند رقم هيدروجين 7.0 ودرجات الحرارة الأعتيادية. ولكنه يعاني وبصورة سريعة تغيراً في التواهاته الملازونية وانعداماً في ترتيبها، عندما يتعرض إلى زيادة كبيرة جداً في قيمة الرقم الهيدروجيني، ولدرجات حرارة أكثر من 70-80 أو عند تعرضه إلى تركيز عالٍ للكحول والبورييا وبعض المواد الأخرى. وعما أن هذه العوامل مشابهة لتلك العوامل المسيبة للتغير الصفات الطبيعية للبروتينات وفك التواهاته (الفصل الخامس)، لذا فقد تم الاستنتاج بأن الملازون المزدوج

غير الصفات الطبيعية (المسيخ) للأ-DNA

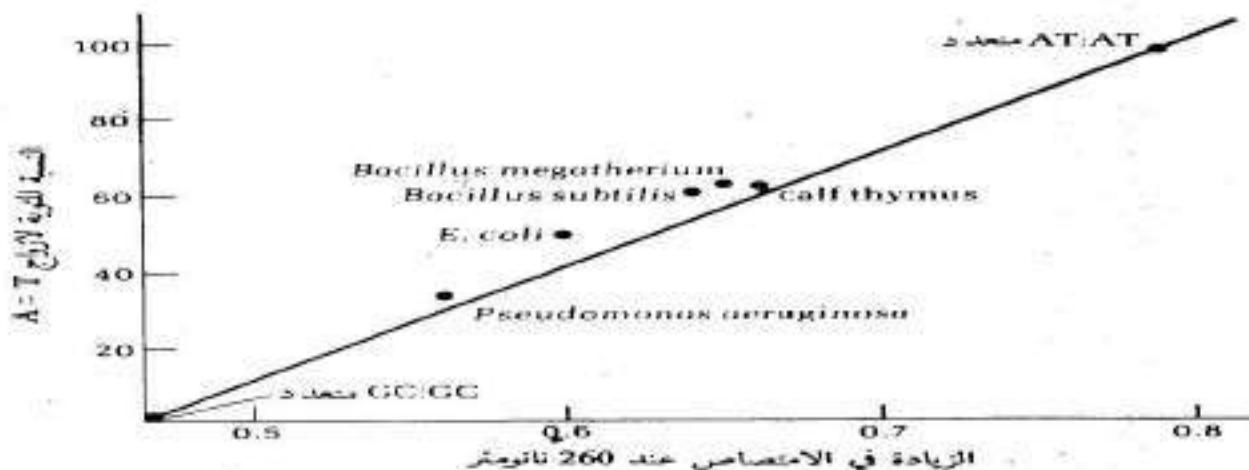
ال الطبيعي للـ DNA يعاني هذه العملية نفسها وان الـ DNA الطبيعي يكون ثابت التركيب بواسطة قوتين هما الأصارة المهيروجينية ورابطة المايدروفوبيك hydrophobic (ميل الجاميس الكارهة للماء بالاقرء مع بعض). واذا حدث ان اعيرت احدى هاتين القوتين او كلتاها ، فإن الملازم المزدوج يعاني من انفكاكه التوازاته الى التوازات مبعثرة غير مرتبة . غير انه قد لا يحدث اي كسر لللواصـر التـاهـيـة في هيـكل الـ DNA .

ظاهرة زيادة الامتصاص للأشعة فوق البنفسجية من قبل الـ DNA

Hyperchromic effect of DNA

ان الـ DNA يمتص بقوة الاشعة الضوئية فوق البنفسجية عند 260 نانومتر . وعندما يمسخ الـ DNA الطبيعي فهناك زيادة نشيطة في الامتصاص الضوئي عند 260 نانومتر ، ويطلق على هذه الظاهرة بـ hyperchromic .

ان التداخل الالكتروني بين القواعد الموجودة في الملازم المزدوج الطبيعي لجزيئات DNA يقلل من الامتصاص الضوئي لكل من البيورين والبايرimidين . ولكن في حالة



شكل (8) الزيادة في الامتصاص عند 260 نانومتر لبعض تماذج DNA عند تسخينها . أكبر زيادة ضوئية تعطى من قبل سلسل متحدة $dA = T$ المتكاملة .

انعدام الترتيب في المخلرون المزدوج فإن القواعد تتغير، وبهذا غالباً تختص خصوصاً أكيراً وكما هو الحال عندما تكون بصورة نيوكليلوتيدات حلية.

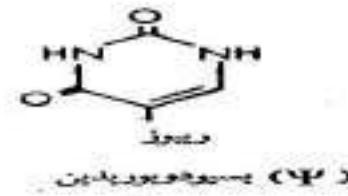
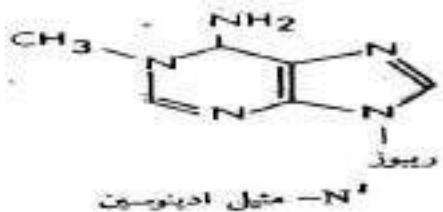
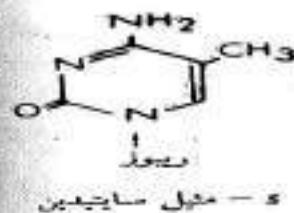
إن نسبة ازدياد امتصاص الضوء عند التسخين للـ DNA يتناسب مباشرة مع كمية ازواج القواعد $T = A$. وهكذا فإنه يمكن حساب التكوير القاعدي للـ DNA بوساطة قياسات الطيف الضوئي لتأثير الزيادة الضوئية المصاححة للحرارة (شكل 8-14).

الطفرات

هناك عدة وسائل معروفة تسبب الطفرات الوراثية حيث تحدث تغيرات كيميائية أو فيزيائية للـ DNA توارثها الأجيال (انظر الفصل 14)، ونتيجة لذلك تكون بروتينات يكون تسلسل اسمازها الأمينية متغيراً (انظر الفصل 13). وغالباً ما تكون هذه البروتينات المعاية تنقصها الفعالية الحيوانية الطبيعية التي قد تؤدي إلى موت الكائن الحي. ويمكن أن تحدث الطفرات بوساطة الطاقة الأشعاعية على شكل أشعة X أو الأشعة فوق البنفسجية أو بوساطة عوامل كيميائية لها القدرة على الارتباط الكيميائي مع قاعدة البيورين أو البيريميدين المتحورتين. مثال على ذلك حامض الترورن الذي يستطيع تحويل مجموعة أمين إلى مجموعة هيدروكسيل. كما أن بعض العوامل المسيبة للطفرات الوراثية القدرة على حذف أو إدخال قواعد (انظر الفصل 14. جدول 14-1).

إن أصغر موقع لطفرة في الـ DNA هو وحدة نيوكليلوتيد واحدة. وفي بعض الطفرات هناك احلاط قاعدة ببورين (A) بدلاً من G أو G بدلاً من A) أو قاعدة بيريميدين محل أخرى (C محل T أو T محل C). وقد تشمل الطفرات احلاط قاعدة ببورين محل قاعدة بيريميدين أو بالعكس. وفي بعض الأحيان تختلف عدة نيوكليلوتيدات فتسبب الطفرة. وهناك أمثلة للبروتينات التي تنتج عن طفرات (انظر الفصل 5).

الحامض النووي الريبوزي. حامض ريبونيكليك (Ribonucleic acid (RNA)) من سلسلة طولية واحدة تتعدد نيوكليلوتيدات وتكون وحدات السكر فيها الريبوز (شكل 8-9). وتحوي هذه السلسلة حل القواعد الرئيسية الأربع الكوانين والسايتوسين والأديتين والبيوراسيل. كما تحوي أيضاً بصورة متميزة على قواعد تكون من مشتقات القواعد الرئيسية الأربع، أو على قواعد نتروجينية غير شائعة (نادرة) (شكل 8-15)، مثل حامض بسيودوريدايليك (Pseudouridylic acid).

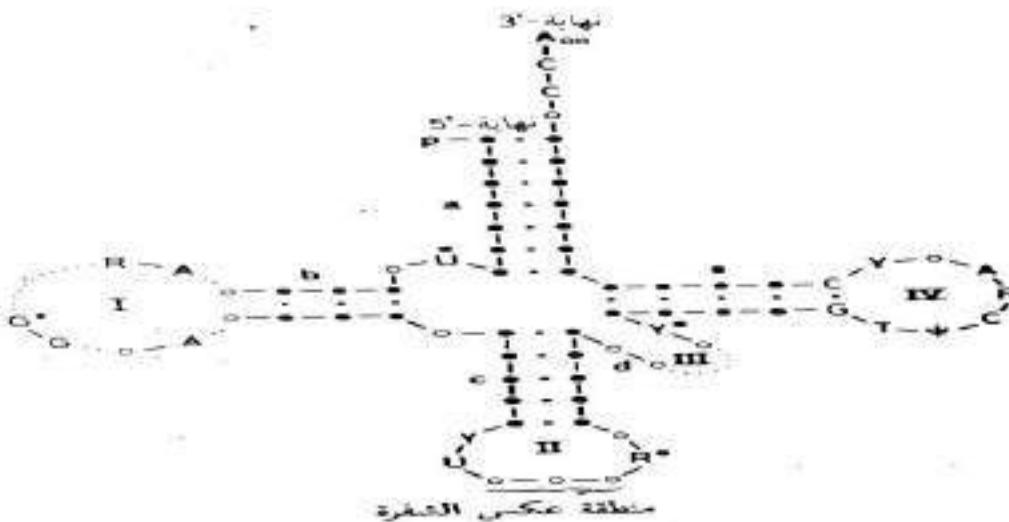


شكل (8-15) تركيب بعض نووكليوسيدات متحورة موجودة في تركيب ال RNA

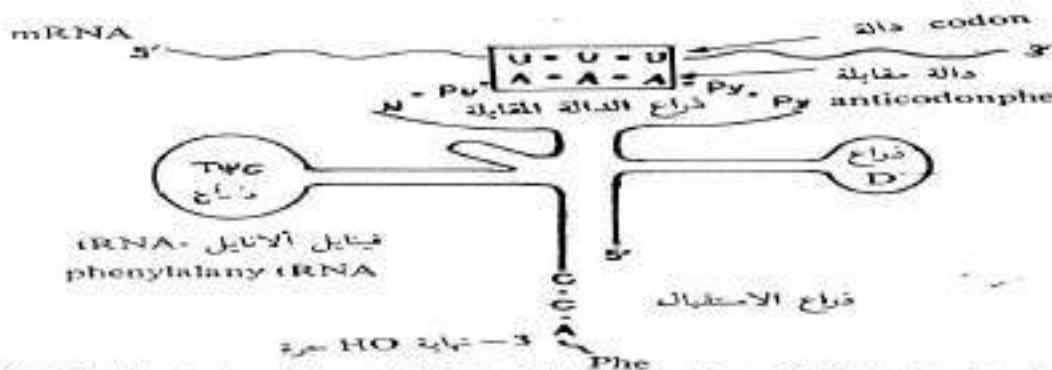
تكون جزيئات ال RNA في الخلية على ثلاثة أنواع رئيسية . **transfer RNA** (tRNA) و **RNA الربيوسومي** (rRNA) و **RNA الرسول** (mRNA) . وتوارد أنواع ال RNA الثلاثة باشكال جزيئية متعددة . وفي خلايا البكتيريا *E.coli* ، يكون معظم ال RNA موجوداً في السايتوبلازم غير أنه في الخلايا الحقيقية النواة يكون ال RNA متشاراً في النواة وفي الربيوسومات والميتوكوندريا وكذلك في السايتوبلازم .

Transfer RNA(tRNA)

يوجد ال RNA الناقل في السايتوبلازم وهو يشكل 10-15% من ال RNA الكل الخلية . وتعمل جزيئات ال RNA على نقل الأحماض الأمينية إلى مراكز محددة في مواقع تكوين البروتين . ويتخصص جزيئ tRNA واحد على الأقل لكل حامض أميني . وقد يصل عدد جزيئات tRNA في الخلية الحيوانية إلى 10^8 جزيئ . ويتراوح طول السلسلة النيوكلويوتيدية المكونة لجزيئ tRNA عموماً من 67-85 وحدة نووكليوتيد . وبالرغم من أن جزيئ tRNA يحتوي النيوكلويوسيدات الأربع الشائعة إلا أنه يحتوي أيضاً على ديبوتوكليوسيدات أخرى نادرة وغير اعتيادية (انظر شكل 8-15) تساعد في تحضير ال RNA . ولجزيئ tRNA تركيب ثلاثي ، يتضمن مناطق حلزونية والتفافات . وبصفة غالبة فإن السلسلة النيوكلويوتيدية لجزيئ tRNA تكون تركيباً له شكل ورقة البرعم **Clover leaf** . حيث يعطي هذا الشكل ثباتاً واستقراراً عال لجزيئ tRNA بسبب احتواه على أعلى درجة من التأثير الميدروجيني بين القواعد النتروجينية للسلسلة ، (شكل 8-16) . ولقد ثبت أن أحد طرق جزيئ tRNA ينتهي بمتخلف أدينوسين 3'- . وهو الطرف المتأستر مع الحامض الأميني المعين ، كما ثبت أيضاً أن كل جزيئ tRNA يتحوى



شكل (16-8) أ) تركيب حام III tRNA بشكل درجة المرضم. تحت اي من القواعد التتروريبتية الاربع R، بروتين Y، بارفيدين، T، ريبواليدين، U بسيودوريبوتين R، اديون، ماسور.



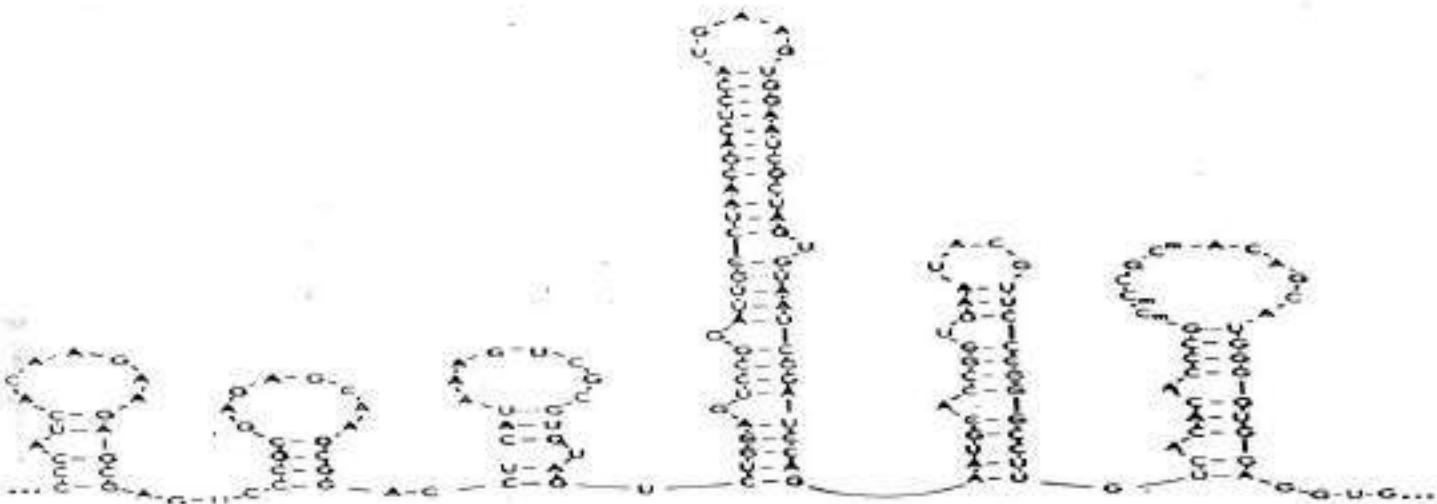
شكل (16-8- ب) التصرف على (تحميم الدالة المقابلة (المقابلة)، دالة، اصدق الدالات (Codon) لل匪نائل الاحدث حل 31 mRNA هي U-U-U تتعلق او tRNA- الريبيت بالامتصاص الامتصاص الامتصاص، الشاقب المتكلل AAA، وهذا تقابل القواعد المقابلة مع قواعد الدالة تكون متماثلة، ومن هذه الاصوات تستنظم الاصوات الاصوات الاصوات حل او mRNA عملية تكوين البروتين.

على ثلاث نيوكليلوتيدات متsequالية ومحدة ، وتشغل موضعها معينا واحداً في التركيب الذي يشبه ورقة البرسم . وتدعى هذه بالدالة المقابلة أو المكملة anticodon . ويكون كل من الدالة المقابلة هذه مكملة لتعاقب نيوكليلوتيد ثلاثي معين في لـ mRNA والذي يسمى بالدالة (شفرة) codon والآخر متخصص (يشفن) لامضن أميني محدد (الفصل 13 ، 14 وشكل 16-8 ب) .

Ribosomal RNA (rRNA)

يؤلف الـ RNA الريبوسومي نسبة 80% من تركيب الريبوسومات (الفصل الأول) . حيث تحتوي دوائقي الريبوسومات هذه والتي يبلغ قطرها حوالي 20 نانومتر (nm) على بروتين و RNA . والريبوسومات هي موضع تكوين البروتين .

ومن المأكوف . تشخيص الريبوسومات بدلالة معاملات الترسيب العائدة لها والتي يعبر عنها بوحدات سفيندبرغ (Svedberg (S . وفي الخلية الحيوانية هناك 5×10^6 من الريبوسومات تقريباً يتربس كل منها عند حوالي 80S . بينما تترسب الريبوسومات من البكتيريا عند 70S . تتألف الريبوسومات عموماً من وحدتين ثانويتين مختلفتين في الحجم تعملان كوحدة متكاملة في التكوين الحيوي للبروتينات . وتحتوي تركيب كل من هاتين الوحدتين على الـ RNA (الريبوسومي) الذي يتألف أكثر من النصف . بينما يتألف البروتين الجزء المتبقى . وتحتوي الوحدة الثانوية الصغيرة للريبوسوم على جزئي RNA (ريبوسومي) واحد وعدد من البروتينات . بينما تحتوي الوحدة الكبيرة على حزتين RNA (ريبوسومي) وعدد من البروتينات . وتحتوي الـ RNA الريبوسومي في الغالب على القواعد الترجمية كوانين وسايتوسين بنسبة 50-60% من التركيب الكلي . كما يحتوي على قواعد ترجمية نادرة أخرى (شكل 8-15) . ولا RNA الريبوسومي تركيب ثلاثي وهو يحتوي في تركيبه مناطق لغازرون مزدوج وأخر منفرد (شكل 8-17) . كما أن الـ RNA الريبوسومي يمكن اخelp سطح الريبوسومات . وهكذا يسهل تداخله مع مكونات الـ RNA الأخرى اللازمة لعملية تكوين البروتين .

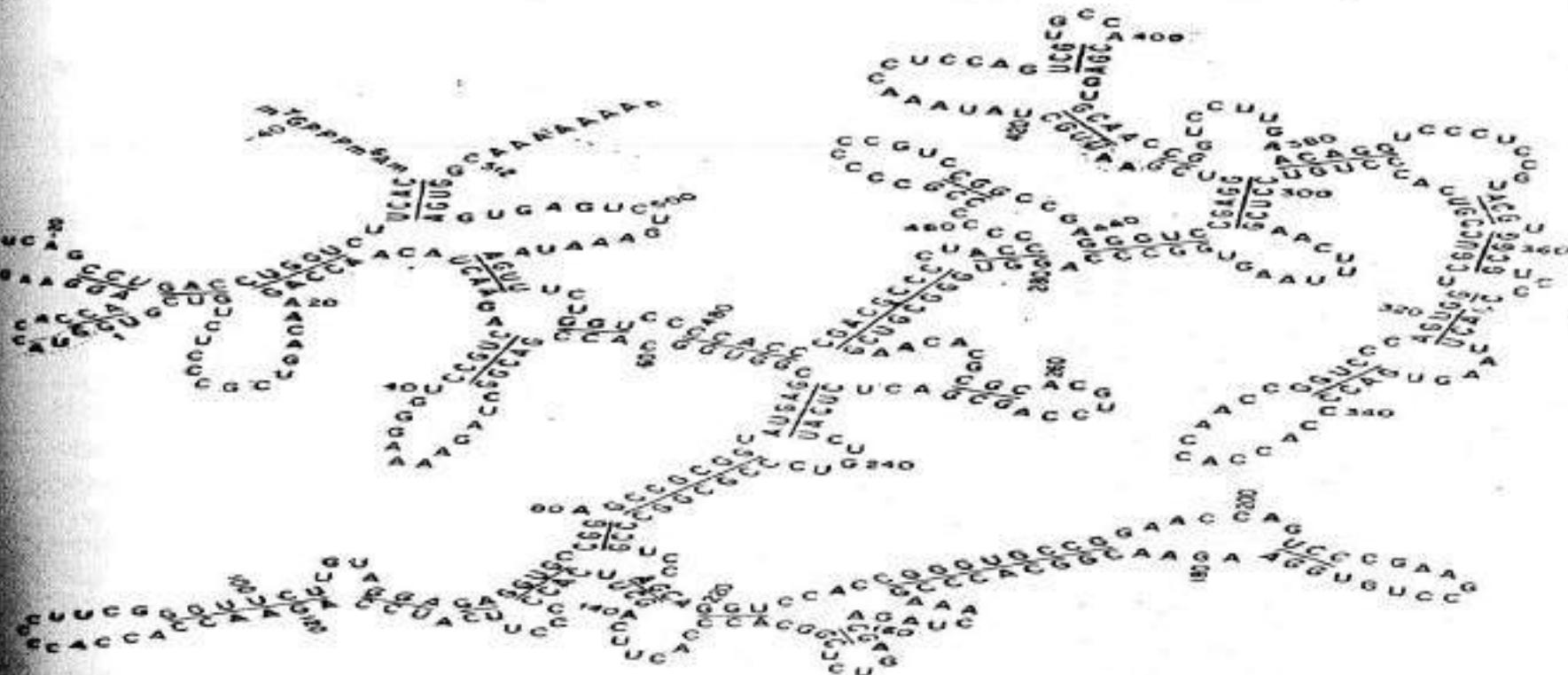


شكل (8-17) التركيب الريبوسيي المايلب، الجزء صغير من جزئي الـ rRNA الريبوسيي 16S في E.coli تشير إلى مختلف نيوكليوتيد مشارقاً إليه (مجموعة مثل)

Messenger RNA (mRNA)

يُؤلف الـ RNA المخبر نسبة 3-5% من الـ RNA الخلوي . ويتميز بالاتحاد مع الريبوسومات مكوناً بولى سومات polysomes . ويوجد حوالي 1000 جزئي mRNA في البكتيريا E.coli . وعندما يكون معدل طول السلسلة البروتينية 300-500 حامض أميني فإنه يكون طول جزئي الـ mRNA المطابق ، 900-1500 نيوكلويوتيد . حيث أن كل جزئي mRNA يحمل شفرات (رموز لعلومات) تحدد تكوين نوع واحد من البروتين . غير أن هناك جزيئات mRNA تحمل شفرات تحدد تكوين أكثر من نوع واحد من جزيئات البروتين وهذه تدعى mRNA بولي سيسترونيك . وبالطبع فهي تحتوي على عدد من النيوكليوتيدات أكثر (انظر فصل 14) . ويتميز جزيئات الـ mRNA في بعض الخلايا الحقيقة النواة وبدائية النواة باحتواها على متاحفات اديبوسرين متغايرة ومتصلة عند الطرف -3 ويتراوح عددها 60-200 . ويعتقد أن جزيئات mRNA تراكم محسامية مختلفة (انظر شكل 18-8) . وتشكون جزيئات الـ mRNA داخل نواة الخلية بآلية معينة تدعى الاستنساخ transcription بحيث يكون تسلسل

القواعد النتروجينية في الـ mRNA مكملأ لسلسل قواعد نتروجينية في سلسلة الحامض النووي DNA (انظر الفصل 14). بعد ذلك تنتقل جزيئات mRNA المختلفة إلى الريبوسومات، موضع تكوين البروتين في السايتوبلازم، حيث تحدد ترتيب (تعاقب) الأحماض الأمينية خلال تكوين البروتينات. (انظر فصل 13).



شكل (8-18) التركيبة الثالثيـة mRNA التي يغير تسلسل الأحماض الأمينية لبروتين α - كلورين في الارنب. إن المجموعتين المضليتين يشاران إلى كوكوين (حالة فلاحية) الأبيداء وكوكوين الانتهاء. ويمثل الحرف m مجموعة متيل. كما يشار إلى المترنة الأزاداج بالخلفوط المحسودة بين النيوكليوتيدات (U.C.G.A) المترنة. ولقد رقت النيوكليوتيدات أبدياءً من النيوكليوتيد الذي يعقب كوكوين الأبيداء مباشرةً (انظر فصل 13 و 14).

وتحوي الخلية الواحدة على مئات من جزيئات الـ mRNA الرسول المختلفة .
وتحتها بمشاركة كل من الحامض النووي الريبوسومي rRNA والناقل tRNA والرسول mRNA ، تتم عملية بناء البروتينات في الريبوسومات .

ويبلغ نصف عمر الـ mRNA في البكتيريا أقل من دقيقتين وهو وقت حلوله نسبياً إذا ما قدرت بالوقت 10 – 20 ثانية وهو الوقت اللازم لتكوين جزيئة بروتين كاملة ! . ويسكون نصف العمر الـ mRNA في الخلايا الحيوانية بضع ساعات أو أيام ، حيث تكون سرعة تكوين البروتين بمعدل 100 آصرة بببتيدية في الدقيقة الواحدة ! .