الجـــزء الثالث

البناء الحيوى للجزيئات البيولوجية

Biosynthesis of Biomolecules

* البناء الحيوى للكربوهيدرات
* البناء الحيوى للليبيدات
* البناء الحيوى للأحماض الأمينية
* البناء الحيوى للنيوكليوتيدات

obeikandl.com

obeikandl.com

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

هناك بعض الإختلافات الأساسية بين عمليات الهدم وعمليات البناء التى يجب الإشارة إليها: أولا أن مسار البناء لأحد الجزيئات ليس مماثلا كلية لمسار تفككه. فالمساران المتضادان قد يشتركان فى تفاعل أو اكثر ولكن هناك على الأقل خطوة إنزيميه مختلفة فى المسارين، وثانيا تنظم مسارات البناء بإنزيمات غير وضعية (الوستيريه) مختلفة عن إنزيمات مسار الهدم المقابل. وثالثا فإن مسارات البناء تحتاج إلى طاقة والتى تستمد من تحلل ATP بينما مسارات الهدم تكون منتجة للطاقة.

obeikandl.com

فصل ١٨

البناء الحيوى للكربوهيدرات

Biosynthesis of Carbohydrates

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

الجلوكوز يمكن أن يُبنى من مواد أولية غير كربوهيدراتية

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

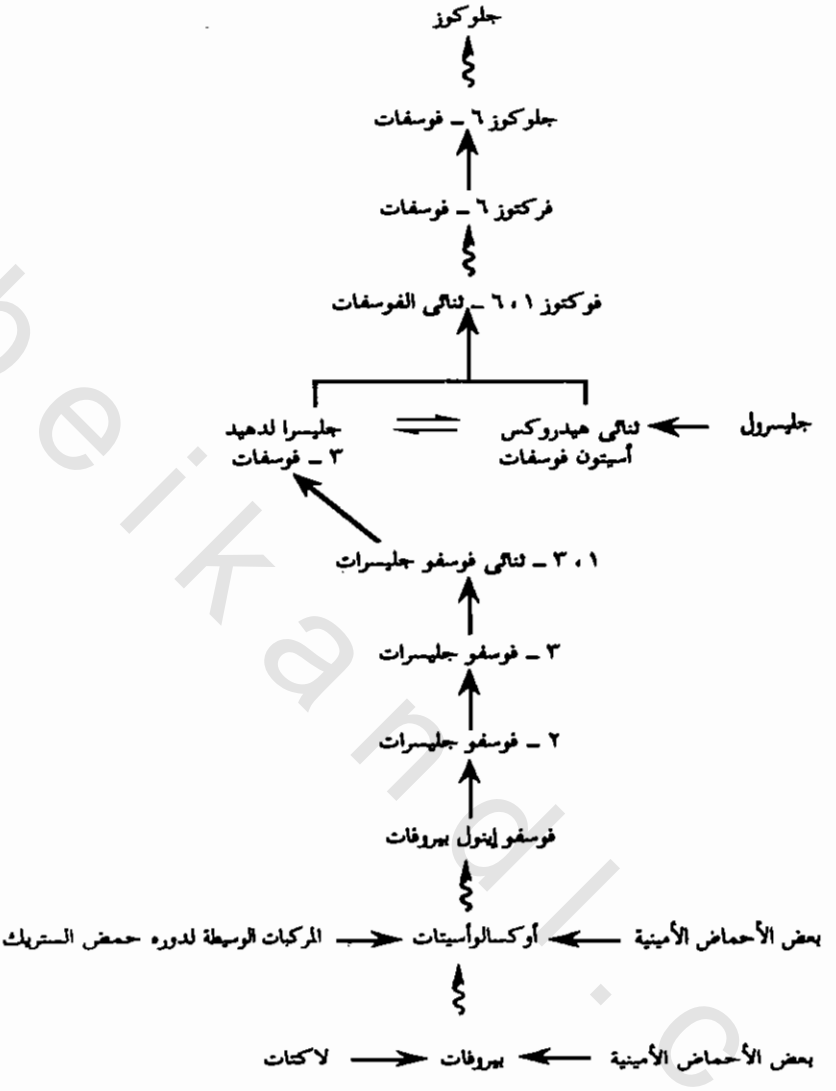
كربوهيدراتيه وهى العملية التى يطلق عليها تكوين سكر جديد أو الجلوكونيوجنسيس gluconeogenesis. يعتبر هذا المسار الأيضى على درجة كبيرة من الأهمية للحيوانات الراقية وذلك لأن بعض الأنسجة خاصة المخ تعتمد على الجلوكوز كجزئ وقود رئيسى، فيحتاج المخ فى الشخص البالغ إلى حوالى ١٢٠ جرام جلوكوز يوميا والتى تمثل معظم كميه الجلوكوز التى يحتاجها الجسم (١٦٠ جرام). ونظراً لأن كميه الجلوكوز المخزنة فى صورة جلايكوجين (حوالى ١٩٠ جرام) تكفى لإمداد الجسم لمده يوم واحدة تقريبا، فإنه اثناء الصيام أو التجويع لفترة طويلة يكون من الضرورى تكوين الجلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية. ويعتبر تكوين الجلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية مهما أيضا اثناء المجهود العضلى المكثف.

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

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

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

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



شكل ١٨ ـ ١

مسار الجلوكونيوجنسيس ـ التفاعلات المميزة لهذا المسار معلمه بالأسهم (⟸) التفاعلات الأخرى مماثلة لتلك المشتركه فى مسار الإنحلال السُّكَّرِى. توجد إنزيمات الجلوكونيوجنسيس فى السيتوسول ما عدا إنزيم Pyrurate carboxylase (فى الميتوكونوريا) وإنزيم glulose 6 - phosphatase (يوجد مرتبطا بالشبكة الإندوبلازمية endo-plasmic reticulum).

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

الجلوكونيوجنيس ليست المسار الإنعكاسى للإنحلال السُّكَّرِى

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

$$\text{Glucose + ATP} \xrightarrow{\text{hexokinase}} \text{glucose 6-phosphate + ADP}$$

$$\text{Fructose 6-phosphate + ATP} \xrightarrow{\text{phosphofructokinase}} \text{fructose 1,6 - diphosphate + ADP}$$

$$\text{Phosphoenolpyruvate + ADP} \xrightarrow{\text{Pyruvate kinase}} \text{Pyruvate + ATP}$$

هذه التفاعلات غير الانعكاسية الثلاثة فى مسار الانحلال السُّكَّرِى لا يمكن تشغيلها فى الجلوكونيوجنسيس، لذلك يجب عبور هذه الخطوات الثلاثة فى الجلوكونيو جنسيس والذى يتم بواسطة الخطوات الجديده التالية:

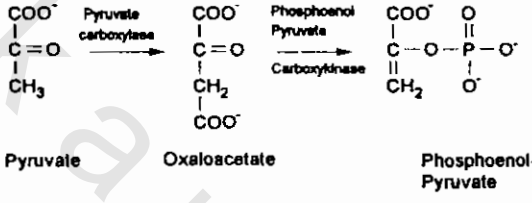
١ ـ يتكون فوسفو اينول بيروفات من البيروفات بإثنين من التفاعلات المتعاقبة، فى التفاعل الأول يتم كربكسلة البيروفات إلى الأوكسالوأسيتات باستخدام طاقة ATP. ثم تزال بعد ذلك مجموعة الكربوكسيل من أوكسالو أسيتات لينتج فوسفو إينول بيروفات

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

$$\text{Pyruvate} + CO_2 + \text{ATP} + H_2O \rightleftharpoons \text{Oxaloacetate} + \text{ADP} + \text{Pi} + 2H^+$$

$$\text{Oxaloacetate} + \text{GTP} \rightleftharpoons \text{phosphoenolpruvate} + \text{GDP} + CO_2$$

يُحفز التفاعل الأول بانزيم Pyruvate Carboxylase والثانى بواسطه انزيم phos- phoenolpyruvate carboxykinase .



Pyruvate Oxaloacetate Phosphoenol-Pyruvate

ومجموع هذين التفاعلين هو:

$$\text{Pyruvate} + \text{ATP} + \text{GTP} + H_2O \rightleftharpoons \text{phosphoenolpyruvate} + \text{ADP} + \text{GDP} + P_i + 2H^+$$

الطاقة الحرة لتكوين فوسفو إينول بيروفات من البيروفات بهذا المسار تساوى + ٢, كيلو سعر/ مول، بالمقارنة بـ + ٧,٥ كيلو سعر/ مول للتفاعل الذى يحفز بانزيمpyruvate Kinase.

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

أوكسالوأسيتات ← مالات ← ‖ ← مالات ← أوكسالواسيتات

الميتوكوندريا سيتوسول

obeikandl.com

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

$$\text{Fructose 1,6 - diphosphate} + H_2O \longrightarrow \text{Fructose 6 - phosphate} + Pi$$

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

$$\text{Glucose 6-phosphate} + H_2O \longrightarrow \text{glucose} + Pi$$

ستة روابط فوسفات غنية بالطاقة تُستهلك فى تكوين الجلوكوز من البيوفات

المعادلة الإجمالية لتكوين الجلوكوز من البيروفات هى:

$$2\ \text{Pyruvate} + 4\ ATP + 2\ GTP + 2\ NADH + 2\ H_2O \longrightarrow$$

$$\text{Glucose} + 4\ ADP + 2\ GDP + 6\ P_i + 2\ NAD^+$$

$$\Delta G^{\circ\prime} = -9\ \text{Kcal/ mol}$$

بالمقارنه فإن المعادلة الاجماليه للمسار العكسى للانحلال السُّكَّرِى هى:

$$2\ \text{Pyruvate} + 2\ ATP + 2\ NADH + 2\ H_2O \longrightarrow$$

$$\text{Glucose} + 2\ ADP + 2P_i + 2\ NAD^+$$

$$\Delta G^{\circ\prime} = +20\ \text{Kcal/ mol}$$

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

للانحلال السكرى، $\Delta G^{\circ\prime}$ = + ٢٠ كيلو سعر/ مول) إلى عملية ممكنة (الجلوكونيو جنسيس $\Delta G^{\circ\prime}$ = - ٩ كيلو سعر/ مول).

الجلوكونيو جنسيس والانحلال السُكَّرِى يتم تنظيمهما بصوره متبادلة

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

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

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

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

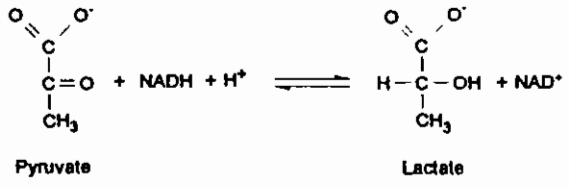
والجدير بالذكر أن أسيتايل ـ CoA لا يمثل مادة بادئه لتكوين الجلوكوز فى الحيوانات حيث أن أسيتايل ـ CoA لا يمكن ان يتحول الى البيروفات. ولذلك فإنه تحت الظروف الطبيعية لا يكون هناك تحول نهائى للاحماض الدهنية ذات العدد الزوجى من ذرات الكربون إلى جلوكوز حيث ان مثل هذه الأحماض الدهنية تُنتج فقط أسيتايل ـ CoA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

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

اللاكتات التى تتكون بواسطة العضلات المنقبضة تتحول إلى جلوكوز بواسطة الكبد

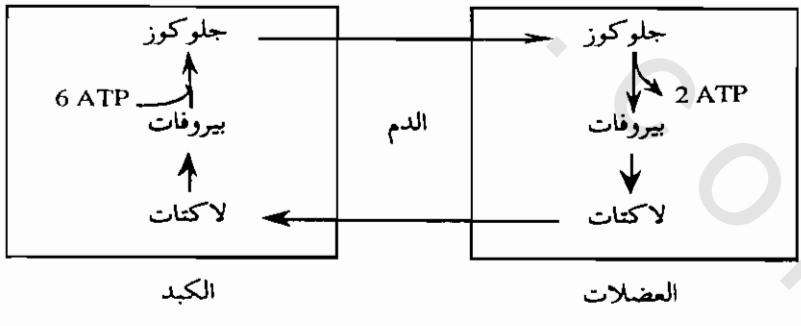
اللاكتات التى تتكون بواسطة العضلات الهيكلية النشطة تُعتبر من المواد الأولية الأساسية للجلوكونيوجنسيس. فتحت ظروف الإنقباض المكثف للعضلات الهيكلية يكون معدَّل تكوين البيروفات من الانحلال السُّكَّرِى أكبر من معدَّل أكسدة البيروفات فى دورة حمض الستريك لعدم توفر الأكسجين بكميات مناسبة. والنتيجة الأيضية لذلك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

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



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

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



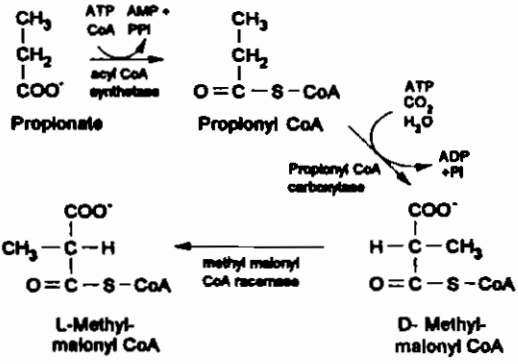
شكل ١٨ ـ ٢

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

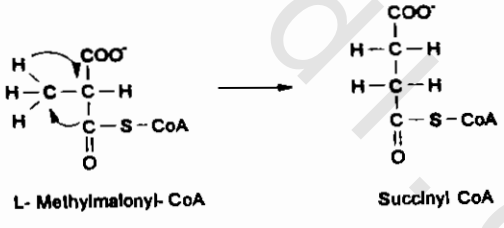
الجلوكونيوجنسيس من العمليات النشطة فى الحيوانات المجترة:

يعتبر تكوين الجلوكوز من حمض البروبيونيك (البروبيونات propionate) بمسار الجلوكونيوجنسيس من العمليات النشطة فى الحيوانات المجترة ruminant animals. ففى الحيوانات المجترة (مثل الأبقار) يتعرض الغذاء النباتى لتخمر بكتيرى فى المعدة الأولى -ru men حيث تتعاون أنواع مختلفة من البكتريا فى تفكيك المكونات النباتية المختلفة خاصة السليلوز الذى لا يتحلل بإنزيمات الهضم التى تفرز بالحيوانات. فتقوم بكتريا المعدة الأولى بتفكيك الروابط الجليكوسيوية β (١←٤) فى جزيئات السليلوز وتكوين الجلوكوز الحر، ثم تستمر البكتريا أيضا فى تخمر كل الجلوكوز الناتج تقريبا وتكوين أسيتات ولاكتات وبروبيونات وبيوترات ونواتج أخرى. كيف يمكن إذاً للأبقار الحصول على الجلوكوز وهو ضرورى ليس فقط كجزئ وقود للمخ ولكن أيضا كمادة بادئة لبناء سكر اللاكتوز أثناء فترة إضرار اللبن.

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



D - ميثايل مالونايل مرافق انزيمى A يتحول فى الخطوة التالية إلى المتشكّل L - ميثايل مالونايل مرافق إنزيمى A. وأخيرا فإن L - ميثايل مالونايل مرافق إنزيمى A يتحول إلى سكسنايل مرافق إنزيمى A بهجرة المجموعة (-C-S-CoA) إلى مجموعة الميثايل وتبادلها مع ذرة هيدروجين. يحفز هذا التفاعل إنزيم methylmalonyl CoA mutase الذى يستخدم فيتامين ب١٢ كمرافق إنزيمى.



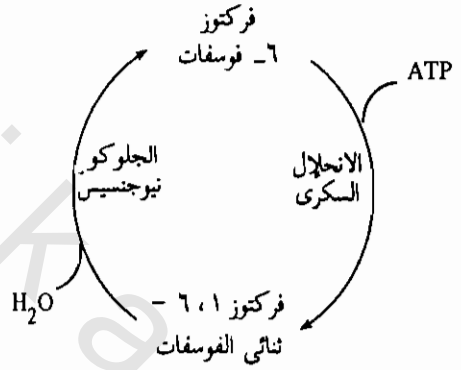
سكسنايل مرافق إنزيمى A يمكن أن يتحول إلى جلوكوز بتحوله أولاً إلى أوكسالوأسيتات ثم فوسفوإينول بيروفات.

سكسنايل مرافق إنزيمى A ← أوكسالواسيتات ← فوسفوانيول ببروفات ← جلووز

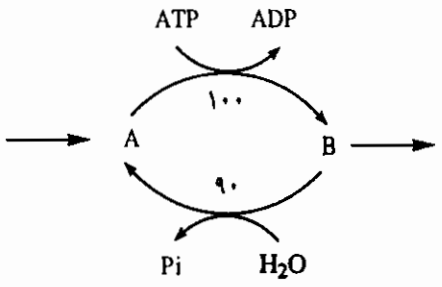
دورات المواد الخاضعة تستخدم فى تكبير الإشارات الأيضية وتوليد الحرارة

زوج التفاعلات الممثل بفسفرة فركتوز ٦ ـ فوسفات إلى فركتوز ١، ٦ ـ ثنائى

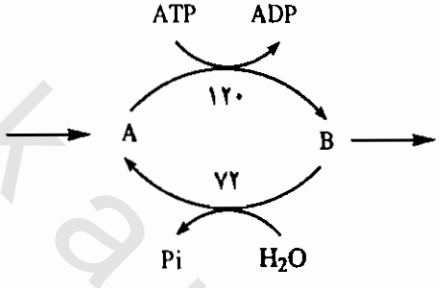
الفوسفات وتحلله ثانية إلى فركتوز ٦ ـ فوسفات يُعرف بدورة المواد الخاضعة substrate cycle. وكما ذكرنا من قبل، فإن تنشيط التفاعلين لا يتم فى نفس الوقت فى معظم الخلايا نتيجة للتنظيم الألوستيرى المتضاد. مع ذلك فقد دلت التجارب التى استخدم فيها مركبات معلمة بالنظائر حدوث فسفرة للفركتوز ٦ ـ فوسفات أثناء الجلوكونيوجنسيس.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



ولقد اعتقد فى بادئ الأمر أن هذه الدورات تمثل تحكم أيضى غير تام، ولذلك أطلق عليها سابقا دورة غير ذى جدوى futile cycle. إلا أنه اتضح فيما بعد أن دورات المواد الخاضعة لها أهمية بيولوجية كبيرة. وأحد المهام المقترحة لدورات المواد الخاضعة هو قيامها بتكبير الإشارات الأيضية metabolic signals. فإذا افترضنا أن معدّل تحول المادة A إلى المادة B يساوى ١٠٠ ومعدل تحول A إلى B يساوى ٩٠ فإن التدفق النهائى يساوى ١٠ فى إتجاه تكوين B. وإذا افترضنا الآن أن أحد المؤثرات الألوستيريه يزيد معدّل A ← B بمقدار ٢٠ ٪ ليصبح ١٢٠، ويخفض معدّل A ← B بمقدار ٢٠ ٪ ليصبح ٧٢، فإن التدفق النهائى يكون ٤٨ (١٢٠ ـ ٧٢ = ٤٨)، وعلى ذلك فإن التغير فى معدّل التفاعلين المتضادين بمقدار ٢٠ ٪ يؤدى إلى زياده التدفق النهائى بمقدار ٤٨٠ ٪ (٤٨ ÷ ١٠ × ١٠٠ = ٤٨٠ ٪). وهذا التكبير يتم بتحلل ATP (شكل ١٨ ـ ٣).



التدفق النهائى للمركب B = ١٠



التدفق النهائى للمركب B = ٤٨

شكل ١٨ ـ ٣

أحد الأمثلة لدورة المادة الخاضعة التى تُشغَّل بمعدَّلين مختلفين. فالتغير الصغير فى معدل التفاعلين المتضادين يؤدى إلى تغير كبير فى التدفق النهائى للناتج B.

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

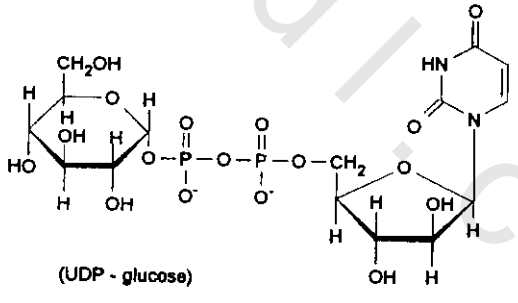
البناء الحيوى للجلايكوجين يتم بمسار مختلف عن مسار تفككه

يُمثِّل الجلايكوجين glycogen الصورة التى يتم بها خزن الجلوكوز فى الحيوانات. والجلايكوجين عبارة عن مبلْمر polymer كبير متفرع يحتوى على وحدات متكررة من الجلوكوز التى ترتبط ببعضها فى الأصل بالروابط الجلايكوسيدية α (١←٤)، بينما توجد الروابط الجلايكوسيدية α (١←٦) بين وحدات الجلوكوز فقط فى مناطق التفرع. يتم بناء الجلايكوجين فى الحيوانات تقريبا فى معظم الأنسجة ولكنه يكون سائد فى الكبد والعضلات الهيكلية.

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

البنـاء : $(glycogen)_n + UDP\text{-}glucose \rightarrow (glycogen)_{n+1} + UDP$

التفكك : $(glycogen)_{n+1} + P_i \rightarrow (glycogen)_n + glucose\ 1\text{-}phosphate$

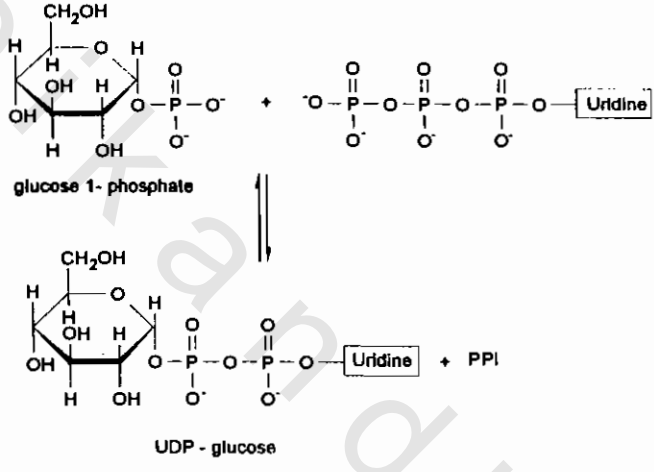


اليوريدين ثنائى الفوسفات ـ جلوكوز هو صورة منشطة للجلوكوز

يُمثِّل UDP ـ جلوكوز ـ وهو المركب المانح لوحدة الجلوكوز فى البناء الحيوى للجلايكوجين ـ صورة منشطة للجلوكوز، مثل ATP وأسيتايل مرافق إنزيمى ـ A التى

تُمثِّل صور مُنشَّطة للفوسفات والأسيتات على التوالى. فتنشَّط ذرة الكربون الأولى فى وحدة الجلوكوز فى UDP ـ جلوكوز نتيجة لأسترة مجموعة الهيدروكسيل فيها مع وحدة ثنائى الفوسفات فى UDP.

يُبنى UDP ـ جلوكوز من جلوكوز ١ ـ فوسفات واليوريدين ثلاثى الفوسفات uri-dine triphosphat (UTP) فى تفاعل يُحفز بإنزيم UDP-glucose Pyrophosphor-ylase. والبيروفوسفات المتحررة من هذا التفاعل تشتق من مجموعتى الفوسفات الطرفيه فى UTP.

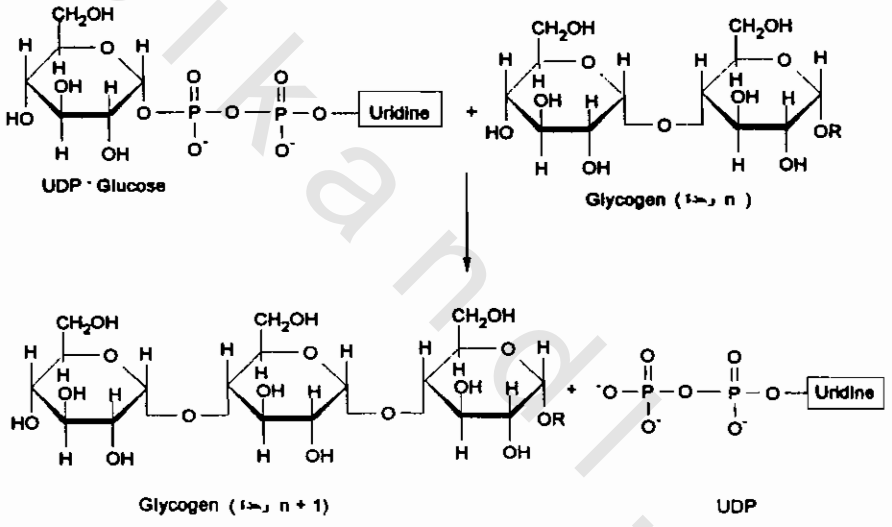


بالرغم من أن هذا التفاعل انعكاسى فإنه يُدفع إلى تكوين UDP ـ جلوكوز بتحلل البيروفوسفات بواسطة إنزيم pyroophosphatase. وتفاعل تكوين UDP ـ جلوكوز يمثل سمات متكررة فى مسارات الأيض، الذى يتضمن أولا تحلل البيروفوسفات فى دفع عدد كبير من تفاعلات البناء، والثانى دور المشتقات السكرية للنيوكليوسيدات ثنائية الفوسفات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

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

UDP ـ جلوكوز هو المانح المباشر لوحدات الجلوكوز فى البناء الحيوى

للجلايكوجين. فيقوم إنزيم بناء الجلايكوجين glycogen synthetase بنقل وحدة الجلوكوز من UDP ـ جلوكوز إلى الطرف غير المختزل لسلسلة الجلايكوجين النامية. وفى هذا التفاعل تتكون رابطة جلايوسيدية α (١←٤) بين ذرة الكربون الأولى فى الجلوكوز القادم وذرة الكربون الرابعة لوحدة الجلوكوز الطرفى فى سلسلة الجلايكوجين النامية (شكل ١٨ ـ ٤). يحتاج إنزيم glycogen synthetase إلى سلسلة بادئة prim-er من عديد الجلوكوز تحتوى على الأقل على أربع وحدات جلوكوز التى تتكون بإنزيم بناء آخر.



شكل ١٨ ـ ٤

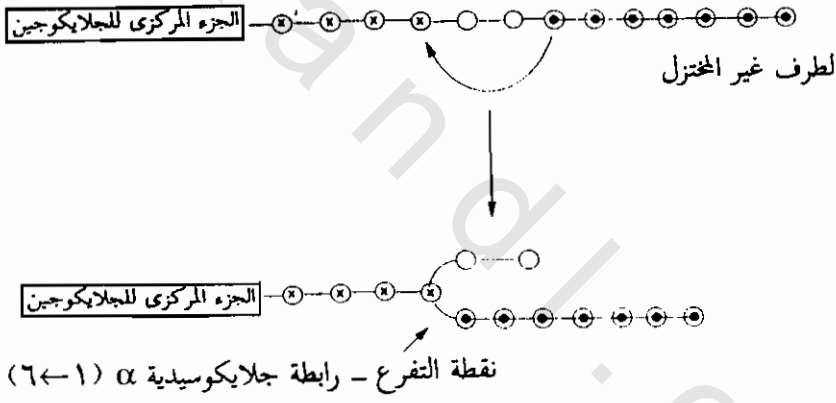
استطالة سلسلة الجلايكوجين بواسطة إنزيم glycogen synthetase . تُنقل وحدة الجلوكوز من UDP ـ جلوكوز إلى الطرف غير المختزل لسلسلة الجلايكوجين النامية.

أحد إنزيمات التفرُّع يُكوِّن الرابطة الجلايكوسيدية α (١←٦)

يحفز إنزيم glycogen synthetase فقط تكوين الرابطة الجلايوسيدية α (١←٤)، لذلك

يحتاج بناء الجلايكوجين إلى إنزيم آخر لتكوين الروابط الجلايكوسيدية α (١←٦) والتى تجعل الجلايكوجين جزيئاً متفرعاً. ويعتبر التفرع مهماً لأنه يزيد ذوبانية الجلايكوجين، بالإضافة إلى ذلك فإن ينشئ عدداً كبيراً من النهايات غير المختزلة التى تمثل مواضع تأثير إنزيمى glycogen phosphorylase و glycogen synthetase. وعلى ذلك فإن التفرع يزيد معدّل بناء الجلايكوجين وتفككه.

يقوم إنزيم تفرُّع الجلايكوجين glycogen - branching enzyme بنقل مجموعة من ستة أو سبعة جزيئات جلوكوز من الطرف غير المختزل من أحد أفرع جزئ الجلايكوجين الذى يحتوى على الأقل على ١١ وحدة جلوكوز إلى ذرة الكربون السادسة لأحد وحدات الجلوكوز فى نفس الفرع أو فرع آخر وبذلك تنشأ نقطة تفرع جديدة (شكل ١٨ ـ ٥).



شكل ١٨ ـ ٥

تكوين فرع جديد بواسطة إنزيم التفرع أثناء بناء الجلايكوجين

الإنزيمات المشتركة فى بناء وتفكك الجلايكوجين يتم تنظيمها بطريقة عكسية

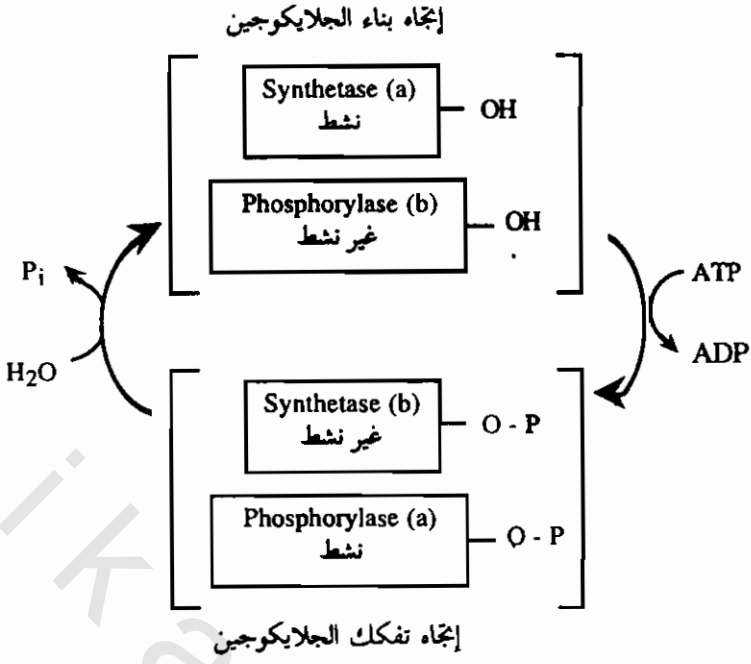
أوضحنا سالفا أن تنظيم تفكك الجلايكوجين يتم بواسطة التعديل التساهمى لإنزيم التحلل الفوسفورى للجلايكوجين glycogen phosphorylase. فإنزيم phosphory-

lase (b) وهو الصوره غير الفعّالة للإنزيم يتحول إلى الصورة الفعّالة phosphorylase (a) بفسفرة الحمض الأمينى سيرين فى الإنزيم، ويتم هذا التحول بواسطة إنزيم phosphor-ylase Kinase. من ناحية أخرى يتحول phosphorylase (a) النشط إلى الصورة غير النشطة Phosphorylase (b) بواسطة phosphorylase phosphatase الذى ينشط بواسطة cAMP.

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

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

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



شكل (١٨ ـ ٦)

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

بعض الأمراض الوراثية فى أيض الجلايكوجين أمكن التعرُّف عليها

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

يؤدى إلى نقص سكر الدم hypoglycemia نتيجة لعدم تكوين الجلوكوز من جلوكوز ٦ ـ فوسفات، وهذا السكر المفسفر لا يترك الكبد لعدم نفاذه من غشاء البلازما. والنتيجة النهائية لذلك هو وجود الجلايكوجين فى الكبد بكمية كبيرة وكذلك زيادة معدّل الإنحلال السُكّرِى مع زيادة مستوى اللاكتات والبيروفات فى الدم.

ومعروف فى الوقت الحاضر أكثر من أثنى عشر مرض وراثى مرتبطة ببناء أو تفكك الجلايكوجين، كل منها يرجع إلى نقص إنزيم محدد فى مسار التفكك أو البناء (جدول ١٨ ـ ١).

جدول ١٨ ـ ١

أمراض أيض الجلايكوجين

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

البناء الحيوى لسكر اللاكتوز

تحتوى معظم أنسجة الفقاريات على إنزيم galactosyltransferase، الذى يحفز نقل سكر الجلاكتوز إلى N - أسيتايل جلوكوز أمين N-acetylglucose amine.

UDP-galactose + N - acetylglucose amin →

UDP + galactosyl - N - acetylglucose amine

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

$$\text{UDP-galactose} + \text{glucose} \rightarrow \text{UDP} + \text{lactose}$$

وهذا الإنزيم الجديد يُدعى lactose synthase.

ويتم التغير فى تخصص إنزيم galactosyltransferase بارتباطه ببروتين الفالاكتو البيومين α - lactoalbumin وتكوين المتراكب lactoalbamin - galactosyltransfe-rase أى lactose synthase. وبروتين الفالاكتوالبيومين الذى يعتبر محوِّر إنزيمى en-zyme modifier يتكون فى الغدة الثديية تحت تأثير الهورمونات المُستحثة لإضرار اللبن.

المراجـــع

Bent, H. A.: Energy and Exercise," J. Chem. Ed., Vol. 55, nos. 7 - 12, July - December (1978)

Coon, E. E., P. K. Stumpf, G. Breuning, and R. H. Doi: Outlines of Biochemistry, (5th ed.), John Wiley os sons, New York, 1987.

Cunningham, E. B.: Biochemistry: Mechanisms of Metabolism, McGraw-Hill, New York, 1978.

Dickens, F., P. J. Randle, and W. J. Whelan (eds.): Carbohydrate Metabolism and Its Disorders. Vols. I and II, Academic, New York, 1973.

Fletterick, R. J., and N. B., Madsen: The Structure and Related Functions of Phosphorylase a. Ann. Rev. Biochem. 49: 31 - 61 (1980).

Hanson, R. W., and M. A. Mehlman (Eds.): Gluconeogensis Its Rogulation in Mammalian Species. New York, Wiley, 1976.

Hers. H. G.: The Control of Glycogen Metabolism in the Liver. Ann. Rev. Biochem. 45: 167 - 190 (1976).

Howell,R. R.: "The Glycogen Storage Diseases," in J. B. Stanbury, I. B. Wyngaarden. and D. S. Frederickson (eds.), The Metabolic Basis of Inherited disease, 4th ed., McGraw-Hill, New York, 1978.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

obeikandi.com

تمارين

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

(أ) عمليات البناء الحيوى تنتج ATP و NADPH.

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

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

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

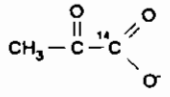
(هـ) المؤثر التنظيمى cAMP له تأثير عكسى على تفكك وبناء الجلايكوجين.

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

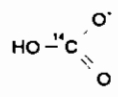
٢ ـ أكتب المعادلة الإجمالية لتكوين الجلوكوز من أسيتايل -CoA فى الخلية البكتيرية التى تحتوى على إنزيمات دوره الجلايكسلات glyoxalate cycle.

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

٤ ـ مستخلص كبدى له القدرة على القيام بتفاعلات الأيض الطبيعية حُضن فى تجربتين منفصلتين مع أحد المادتين البادئين التاليين المعلمان بالكربون ١٤



1- ^{14}C- Pyruvate



^{14}C- Biocarbonate

تتبع مسار كل مادة بادئة خلال الجلوكونيوجنسيس. وضّح موضع ^{14}C فى كل المركبات الوسيطة وفى الناتج النهائى (الجلوكوز).

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

٦ ـ وضح بالتفاعلات الإنزيمية المعروفة أى من المواد التالية تعتبر مواد جلوكوجينية glucogenic

(أ) سكسنات $^{-}OOC - CH_2 - CH_2 - COO^{-}$

(ب) جليسرول $CH_2OH - CHOH - CH_2OH$

(جـ) أسيتايل CoA - $CH_3 - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - S - CoA$

(د) بيوترات $CH_3 - CH_2 - CH_2 - COO^{-}$

٧ ـ أكتب المعادلة المتزنة لتكوين الجلايكوجين من الجالاكتوز.

٨ ـ أكتب المعادلة المتزنة لتكوين الجلوكوز من الفركتوز فى الكبد.

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

obeikandl.com

zyme. وجد أن نسبة جلوكوز ١ ـ فوسفات إلى الجلوكوز المتكون فى هذا المخلوط تكون ١٠٠. ما هو نوع الخلل الإنزيمى الأكثر احتمالا فى هذا المريض؟

١٠ ـ أعطى تفسيراً لزيادة كمية الجلايكوجين فى مرض أيض الجلايكوجين النوع I (Von Gierkess disease).

١١ ـ عندما يقوم الشخص الطبيعى بمجهود عضلى مكثف يحدث إرتفاع سريع فى مستوى اللاكتات فى الدم وبعد نهاية المجهود العضلى يحدث إنخفاض بطئ فى مستوى اللاكتات.

(أ) ما هو سبب الإرتفاع السريع فى اللاكتات؟

(ب) ما هو سبب الإنخفاض فى مستوى اللاكتات بعد الإنتهاء من المجهود العضلى؟ لماذا يكون الإنخفاض فى مستوى اللاكتات أكثر بطئا عن الإرتفاع فى مستواها؟

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

فصل ١٩

البناء الحيوى للليبيدات

Biosynthesis of Lipids

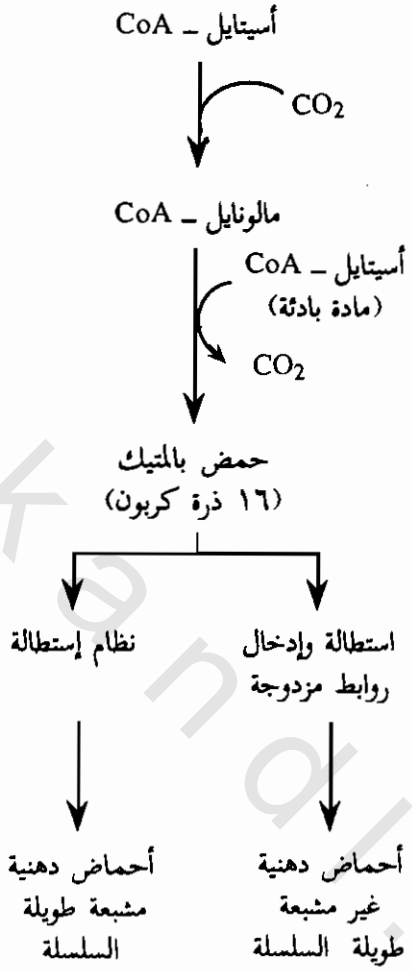
يعتبر البناء الحيوى لثلاثى أسايل الجليسرولات من عمليات الأيض النشطة فى الحيوانات والنباتات ذات البذور الزيتية لمقدرتها على تخزين ثلاثى أسايل الجليسرولات بكميات كبيرة. فالإنسان مثلا له قدرة محدودة فى تخزين الجلايكوجين بينما يستطيع تخزين كمية كبيرة من ثلاثى أسايل جليسرول التى تُمثِّل مخزون لطاقة الأيض.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

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

بناء الأحماض الدهنية يتم بمسار مختلف عن مسار تفككها

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

الأحماض الدهنية يتم بمسار مختلف. وأهم خصائص مسار بناء الأحماض الدهنية (شكل ١٩ ـ ١) هى:



شكل (١٩ ـ ١)
مسار بناء الأحماض الدهنية

١ ـ بناء الأحماض الدهنية يتم فى السيتوسول بينما تفككها يتم فى الميتوكوندريا.

٢ ـ المركبات الوسيطة فى مسار بناء الأحماض الدهنية تكون مرتبطة بمجموعة السلفهيدريل فى البروتين الحامل للأسايل acyl carrier protein (ACP)، بينما تكون المركبات الوسيطة فى مسار التفكك مرتبطة بالمرافق الإنزيمى A (CoA).

obeikandl.com

٣ ـ عدد كبير من الإنزيمات التى تحفز بناء الأحماض الدهنية فى الكائنات الراقية توجد فى هيئة متراكب إنزيمى يدعى fatty acid synthetase، بالمقارنة فإن إنزيمات التفكك لا تظهر فى صورة متجمعة أو متراكبة.

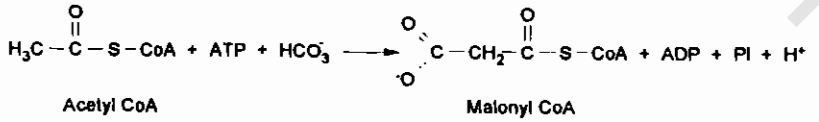
٤ ـ تستطيل سلسلة الحمض الدهنى النامى بالإضافة المتعاقبة لواحدات ثنائية الكربون التى تشتق من أسيتايل مرافق إنزيمى A. مع ذلك فإن المركب النشط المانح للوحدات ثنائية الكربون فى خطوات الإستطالة هو مالونايل ـ ACP، حيث يدفع تحرر CO_2 التفاعل فى إتجاه البناء.

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

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

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

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



يحفز هذا التفاعل إنزيم acetyl CoA carboxylase الذى يحتوى على البيوتين bi-otin كمجموعة تعويضية. ويماثل هذا التفاعل تفاعل كربكسلة البيروفات فى أنه يتم فى خطوتين، فى الخطوة الأولى ترتبط مجموعة الكربوكسيل مع البيوتين المرتبط بالإنزيم بإستخدام طاقة ATP، ثم تنتقل فى الخطوة التالية مجموعة الكربوكسيل المنشطة من هذا المركب الوسيط إلى أسيتايل مرافق إنزيمى A ويتكون مالونايل مرافق إنزيمى A.

$$\text{Enzyme - biotin} + \text{ATP} + \text{HCO}^-_3 \rightleftharpoons \text{enzyme - biotin} \sim \text{CO}_2 + \text{ADP} + \text{P}_i$$

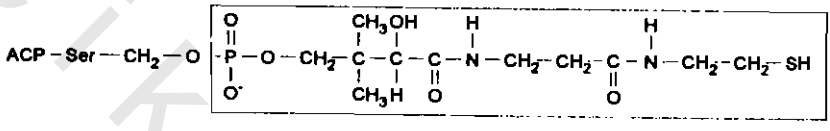
$$\text{Enzyme - biotin} \sim \text{CO}_2 + \text{acetyl CoA} \longrightarrow \text{malonyl CoA} + \text{enzyme - biotin}$$

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

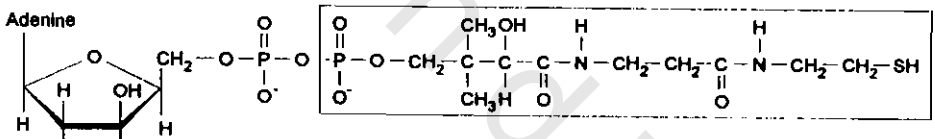
النظام الإنزيمى لبناء الأحماض الدهنية يحتوى على ستة إنزيمات والبروتين الحامل للأسايل

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

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



وحدة الفوسفوبانتيثين فى البروتين الحامل للأسايل (ACP)



وحدة الفوسفوبانتيثين فى المرافق الإنزيمى A (CoA)

شكل (١٩ ـ ٢)

مجموعة فوسفوبانتيثين هى الوحدة المنشطة فى ACP و CoA

دورة الاستطالة فى بناء الحمض الدهنى تشتمل على ستة تفاعلات

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

جدول ١٩ - ١

التفاعلات الأساسية فى بناء الأحماض الدهنية

الخطوة	التفاعل	الإنزيم
1	$Acetyl\ CoA + HCO^-_3 + ATP \rightarrow malonyl\ CoA + +ADP + P_i + H^+$	Acetyl CoA Carboxylase
2	$Acetyl\ CoA + ACP \rightleftharpoons acetyl - ACP + CoA$	Acetyl transacylase
3	$Malonyl\ CoA + ACP \rightleftharpoons malonyl - ACP + CoA$	Malonyl transacylase
4	$Acetyl - ACP + malonyl - ACP \rightarrow acetoacetyl - ACP + ACP + CO_2$	Acyl-malonyl - ACP Condensing enzyme
5	$Acetoacetyl - ACP + NADPH + H^+ \rightleftharpoons D\text{-}3\text{-}hydroxybutyryl - ACP + NADP^+$	β-ketoacyl - ACP - reductase
6	$D\text{-}3\text{-}Hydroxybutyryl - ACP \rightleftharpoons Crotonyl - ACP + H_2O$	3 - Hydroxyacyl - ACP - dehydratase
7	$Crotonyl - ACP + NADPH + H^+ \rightarrow butyryl - ACP + NADP^+$	Enoyl - ACP - reductase

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

$$Acetyl\ CoA + ACP \rightleftharpoons acetyl - ACP + CoA$$

$$Malonyl\ CoA + ACP \rightleftharpoons malonyl - ACP + CoA$$

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

transacylase يمكن أن ينقل مجموعات أسايل أخرى خلاف مجموعة الأسيتايل ولكن ربما بمعدّل أقل.

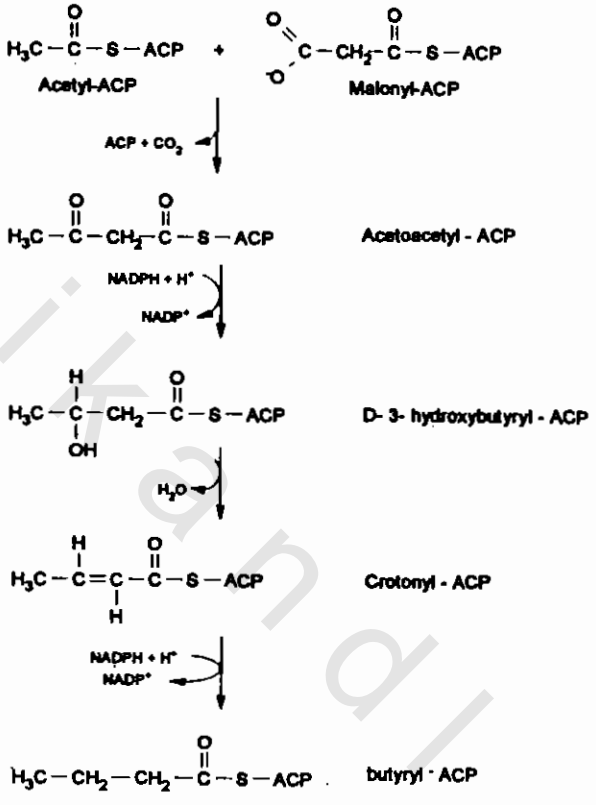
فى الخطوة التالية يتفاعل أسيتايل - ACP مع مالونايل - ACP ويتكون أسيتو أسيتايل - ACP ، يحفز تفاعل التكثيف هذا إنزيم acyl-malonyl - ACP condensing enzyme.

$$\text{Acetyl - ACP + malonyl - ACP} \longrightarrow \text{acetoacetyl - ACP + ACP + } CO_2$$

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

الخطوات الثلاثة التالية فى بناء الأحماض الدهنية تقوم بإختزال مجموعة الكربونيل إلى مجموعة ميثيلين (- CH_2 -) (شكل ١٩ ـ ٣). تبدأ هذه التفاعلات بإختزال أسيتوأسيتايل - ACP إلى D ـ ٣ ـ هيدروكسى بيوترايل - ACP . ويختلف هذا التفاعل عن التفاعل المقابل فى مسار تفكك الأحماض الدهنية فى نقطتين: (١) المتشكّل

الإيبمارى D - وليس L - هو ناتج التفاعل، (٢) NADPH هو العامل المختزل بينما NAD^+ هو العامل المؤكسد فى مسار التفكك.



شكل ١٩ ـ ٣

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

فى الخطوة التالية يُزال جزئ ماء من D ـ ٣ ـ هيدروكس بيوترايل - ACP ويتكون كروتونايل - ACP الذى يحتوى على رابطة مزدوجة فى الوضع المخالف trans. أما الخطوة الأخيرة فى الدورة تشمل إختزال كروتونايل - ACP إلى بيوترايل - ACP،

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

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

المعادلة الكلية لبناء الحمض الدهنى

المعادلة الإجمالية لبناء حمض البالمتيك هى:

$$\text{Acetyl CoA} + 7\ \text{malonyl CoA} + 14\ \text{NADPH} + 7\ H^+ \rightarrow$$
$$\text{Palmitate} + 7\ CO_2 + 14\ NADP^+ + 8\ \text{CoA} + 6\ H_2O$$

ومعادلة تكوين مالونايل - ACP المستخدم فى التفاعل السابق هى:

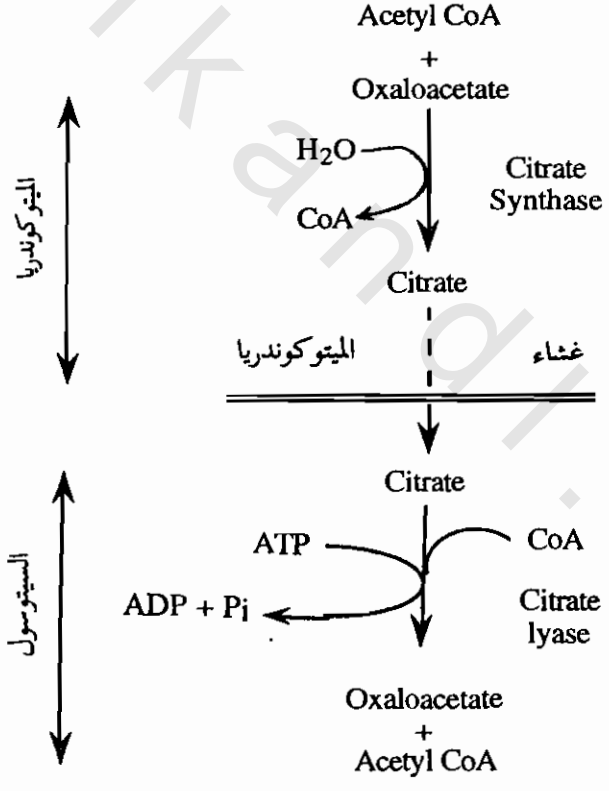
$$7\ \text{Acetyl CoA} + 7\ CO_2 + 7\ \text{ATP} \rightarrow$$
$$7\ \text{malonyl CoA} + 7\ \text{ADP} + 7\ P_i + 7\ H^+$$

وعلى ذلك فإنه يمكن التعبير عن بناء البالميتات بالمعادلة التالية:

$$8\ \text{Acetyl CoA} + 7\ \text{ATP} + 14\ \text{NADPH} \rightarrow$$
$$\text{palmitate} + 14\ NADP^+ + 8\ \text{CoA} + 6\ H_2O + 7\ \text{ADP} + 7\ P_i$$

السترات تحمل مجموعات الأسيتايل من الميتوكوندريا إلى السيتوسول لبناء الأحماض الدهنية

يحتاج بناء الباليتات إلى ٨ جزيئات أسيتايل - CoA و ١٤ جزئ NADPH و ٧ جزيئات ATP. بناء الأحماض الدهنية يتم فى السيتوسول بينما أسيتايل - CoA يتكون من البيروفات فى الميتوكوندريا، لذلك يكون من الضرورى نقل أسيتايل - CoA من الميتوكوندريا إلى السيتوسول لبناء الأحماض الدهنية. ولمّا كان غشاء الميتوكوندريا غير منفذ لأسيتايل - CoA، لذلك تقوم السترات بنقل مجموعة الأسيتايل عبر غشاء الميتوكوندريا الداخلى إلى السيتوسول (شكل ١٩ ـ ٤). تتكون السترات فى مادة



شكل ١٩ ـ ٤

نقل أسيتايل -CoA من الميتوكوندريا إلى السيتوسول.

الأساس للميتوكوندريا بتكثيف أسيتايل - CoA مع أوكسالوأسيتات تحت حفز إنزيم Citrate Synthase ثم تنقل عبر غشاء الميتوكوندريا إلى السيتوسول حيث تتفكك بواسطة إنزيم Citrate lyase

$$\text{Citrate} + \text{ATP} + \text{CoA} \rightarrow \text{acetyl CoA} + \text{ADP} + P_i + \text{oxaloacetate}$$

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

مصادر العامل المختزل NADPH المستخدم فى بناء الأحماض الدهنية

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

$$\text{Oxaloacetate} + \text{NADH} + H^+ \rightleftharpoons \text{malate} + NAD^+$$

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

$$\text{Malate} + NADP^+ \rightarrow \text{Pyruvate} + CO_2 + \text{NADPH}$$

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

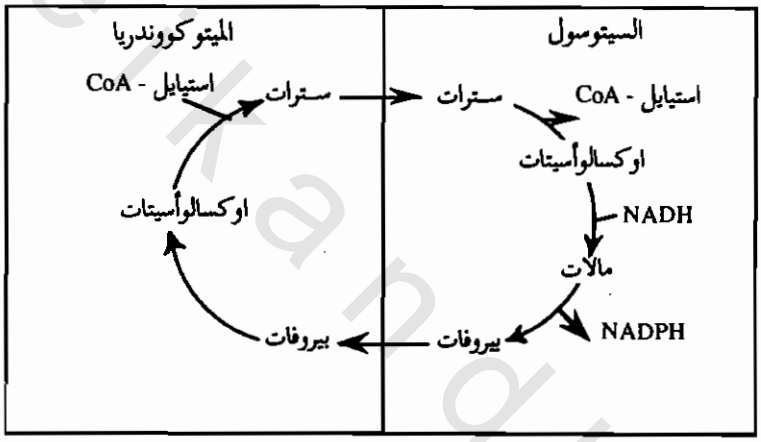
$$\text{Pyruvate} + CO_2 + \text{ATP} + H_2O \rightarrow$$
$$\text{oxaloacetate} + \text{ADP} + P_i + 2\,H^+$$

ومجموع هذه التفاعلات الثلاث هو:

$$NADP^+ + NADH + ATP + H_2O \rightarrow$$

$$NADPH + NAD^+ + ADP + P_i + H^+$$

وعلى ذلك فإنه يتولد جزئ NADPH بانتقال جزئ أسيتايل - CoA من الميتوكوندريا إلى السيتوسول (شكل ١٩ ـ ٥)، أى يتكون ثمانية جزيئات NADPH بانتقال ثمانية جزيئات NADPH أسيتايل - CoA إلى السيتوسول لبناء الباليتات. أما جزيئات NADPH الستة الباقية اللازمة لبناء الباليتات تنشأ من مسار فوسفات البنتوز.



شكل ١٩ ـ ٥

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

استطالة الباليتات وإنشاء الروابط المزدوجة يتم بأنظمة إنزيمية مساعدة

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

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

$$\text{Stearoyl CoA} + \text{NADPH} + H^+ + O_2 \rightarrow \text{oleoyl CoA} + \text{NADP}^+ + 2\,H_2O$$

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

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

تنظيم بناء الأحماض الدهنية

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

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

حمض الفوسفاتيديك مركب وسيط فى بناء ثلاثى أسايل الجليسرولات والفوسفوجليسريدات

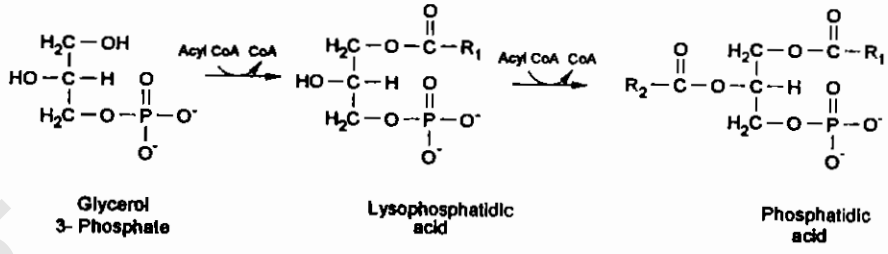
يُمثّل حمض الفوسفاتيديك phosphotidic acid (ثنائى أسايل جليسرول ٣ ـ فوسفات diacylglycerol 3-phosphate) مركب وسيط عام فى بناء ثلاثى أسايل جليسرولات triacylglycerols والفوسفوجليسريدات phosphoglycerides. ونقطة البداية فى بناء حمض الفوسفاتيديك هى جليسرول ٣ ـ فوسفات الذى يتكون أساساً من ثنائى هيدروكسى أسيتون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

$$\text{Dihydroxyaceton phosphate} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{L-glycerol 3-phosphate} + \text{NAD}^+$$

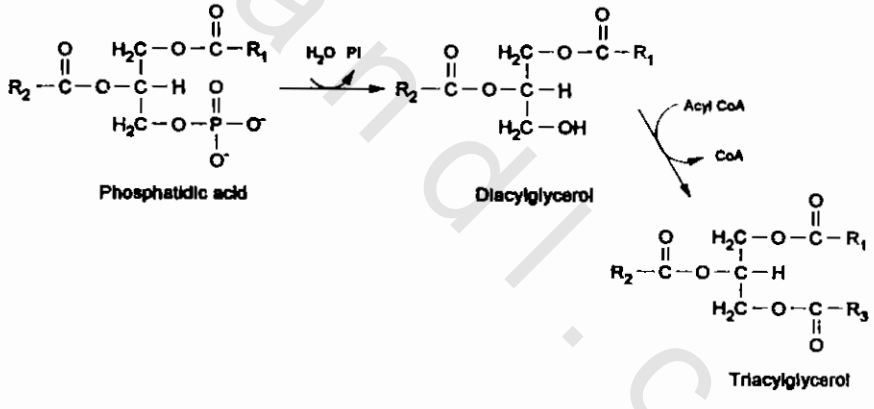
يمكن أن يتكون جليسرول ٣ ـ فوسفات أيضا بفسفرة الجليسرول تحت حفز إنزيم glycerol kinase.

$$\text{Glycerol} + \text{ATP} \rightarrow \text{glycerol 3-phosphate} + \text{ADP}$$

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



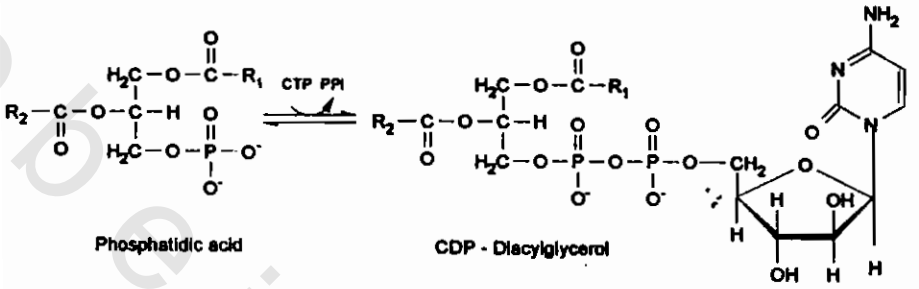
تتشعب مسارات البناء عند حمض الفوسفاتيديك، ففى مسار بناء ثلاثى أسايل الجليسرولات يتميه حمض الفوسفاتيديك بواسطة إنزيم فوسفاتيز Phosphatase متخصص ليُعطى ثنائى أسايل الجليسرول diacylglycerol. ثم يتم أسيلة هذا المركب الوسيط إلى ثلاثى أسايل الجليسرول فى تفاعل يحفز بإنزيم diglyceride acyl transferase.



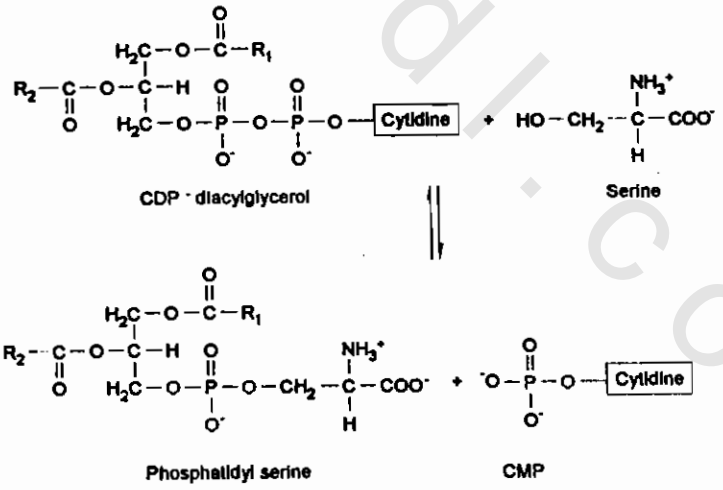
سايتدين ثنائى الفوسفات ـ ثنائى أسايل الجليسرول هو المركب الوسيط النشط فى البناء الجديد للفوسفوجليسريدات

توجد عدة مسارات مختلفة لبناء الفوسفوجليسريدات. فمسار البناء الجديد de novo pathway يبدأ بتكوين سايتدين ثنائى الفوسفات ـ ثنائى أسايل جليسرول ـ cytidine diphosphate diacylglycerol (CDP - diacylglycerol) من حمض الفوسفاتيديك والسايتدين ثلاثى الفوسفات cytidine triphosphate (CTP)، تحت حفز إنزيم phos-

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



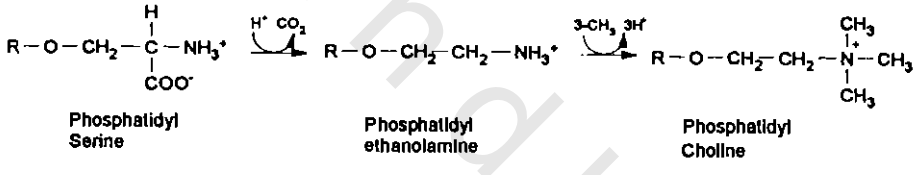
وحدة الفوسفاتيديل المنشطة تتفاعل فى الخطوة التالية مع مجموعة الهيدروكسيل فى السيرين ويتكون فوسفاتيديل سيرين phosphatidyl serine والسايتدين أحادى الفوسفات (CMP)، يحفز هذا التفاعل إنزيم phosphatidylserine Synthase.



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

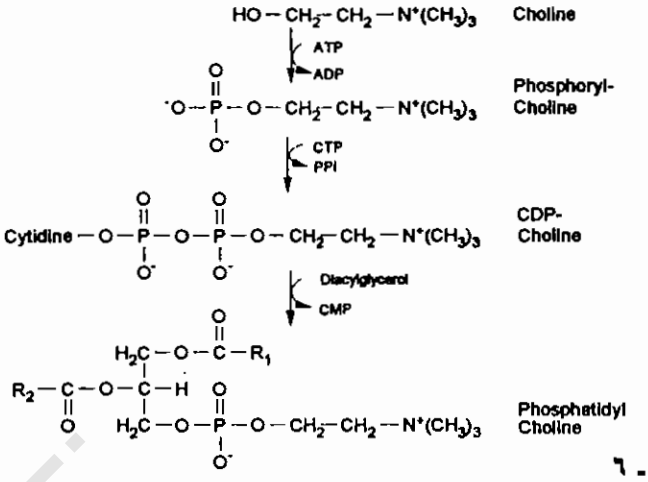
فوسفاتيديل إيثانول أمين وفوسفاتيديل كولين يمكن أن تتكون من فوسفاتيديل سيرين

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



الفوسفوجليسريدات تُبنى أيضا بمسار الإسترداد

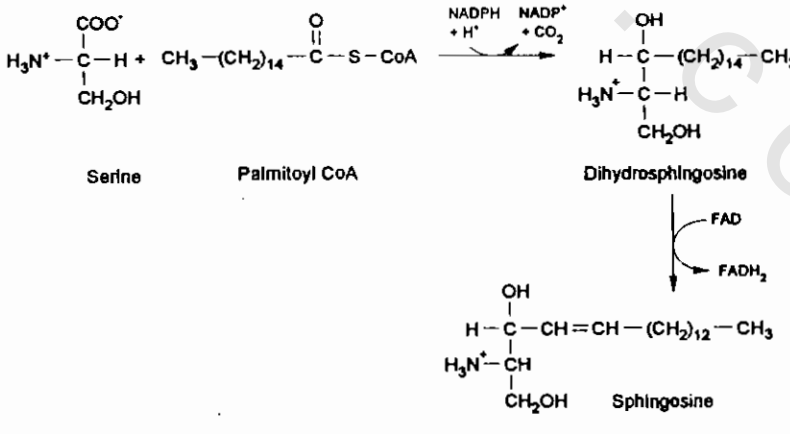
يمكن أن يُبنى فوسفاتيديل كولين بمسار يستخدم الكولين كمادة بادئة ولذلك يُطلق على هذه التفاعلات بمسار الإسترداد salvago pathway (أى استرداد الكولين الناتج من عمليات الهدم) (شكل ١٩ ـ ٦). فى الخطوة الأولى يُفسفر الكولين بواسطة ATP ويتحول إلى فوسفوريل كولين phosphorylcholine الذى يتفاعل مع سايتدين ثلاثى الفوسفات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



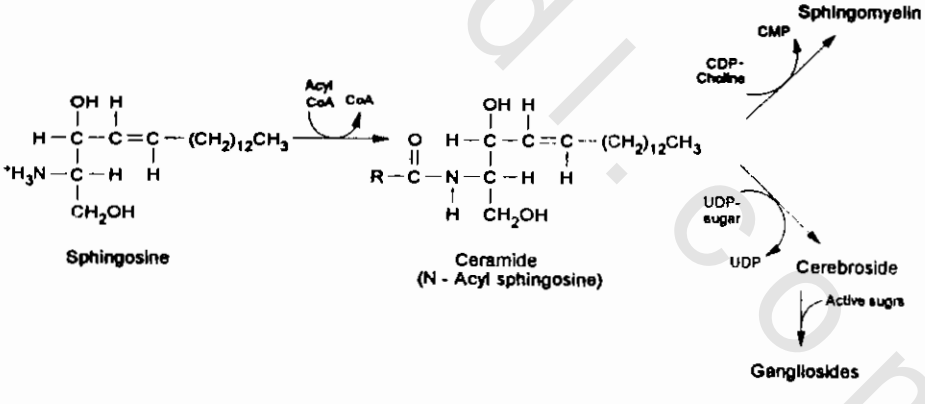
شكل ١٩ ـ ٦
بناء فوسفانبديل كولين بمسار الاسترداد

البناء الحيوى للسيراميد: الوحدة التركيبية الأساسية فى الأسفنجولييبيدات

ننتقل الآن من الفوسفوجليسريدات إلى الأسفنجولييبيدات وهى العنصر الثانى الذى يدخل فى تركيب الأغشية البيولوجية. الوحدة البنائية الأساسية فى الأسفنجولييبيدات هى الأسفنجوزين sphingosine، وهو أمين أليفاتى طويل السلسلة. يبنى الأسفنجوزين بتكثيف سيرين مع باليتويل -CoA (palmitoyl CoA) وتكوين داى هيدروسفنجوزين dihydrosphingosine الذى يتأكسد بأحد أنزيمات الفلافوبروتين إلى سفنجوزين.



توجد مجموعة الأمينو فى الأسفنجوزين مرتبطة بمجموعة أسايل فى جميع الأسفنجوليبيدات (شكل ١٩ـ٧). فتتفاعل سلسلة طويلة من أسايل CoA (acyl CoA) مع مجموعة الأمينو فى الأسفنجوزين ليتكون سيراميد ceramide (N - أسايل سفنجوزين). يتم أيضا استبدال على مجموعة الهيدروكسيل الطرفية فى الأسفنجوليبيدات، ففى الأسفنجوميلين sphingomyelin تكون المجموعة المستبدلة فوسفوريل كولين الذى يشتق من كولين - CDP. وفى سيروبروسيد Cerebroside ترتبط مجموعة الهيدروكسيل الطرفية بالجلوكوز أو الجالاكتوز، ومشتق اليوريدين ثنائى الفوسفات للسكر (UDP - جلوكوز و UDP - جالاكتوز) هو مصدر وحدة السكر فى السيروبروسيد. فى الجانجلوسيد ganglioside ترتبط اليجوسكريد بالسيراميد بواسطة الإضافة المتعاقبة لوحدات السكر وكذلك سكر أمينى. وتحتوى وحدة الأليجوسكريد فى الجانجلوسيد على الأقل على سكر حمضى الذى يكون حمض N - أسيتايل نيورامينك N-acetylneuraminic acid أو N - جلايكوليل نيورامنيك N-glycolylneuramininc. وهذه السكريات الحمضية تعرف بحمض السياليك sialic acid.



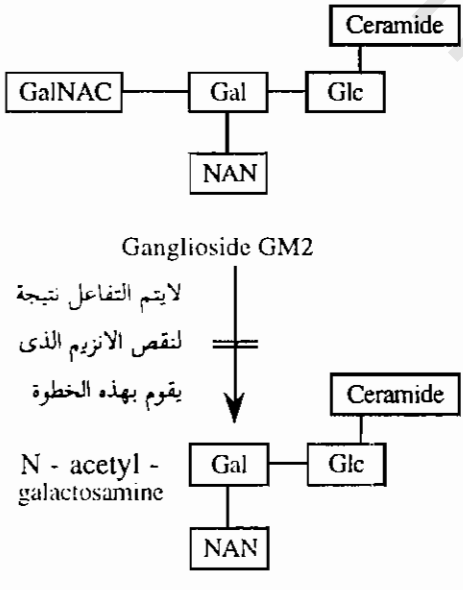
شكل ١٩ ـ ٧

سيراميد هو المادة البادئة للأسفنجوليبيدات: سفنجوميلينات، سيربروسيد وجانجلوسيد

مرض Tay-Sachs : خلل وراثى فى تفكك الجانجلوسيد

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

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

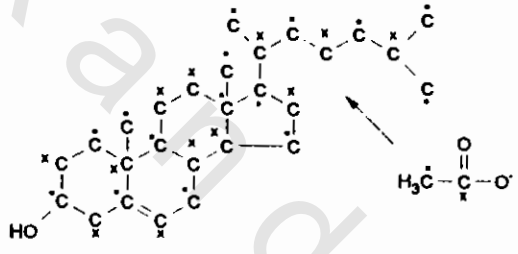


شكل ١٩ ـ ٨
فى مرض Tay-sachs تتراكم الجانجلوسيد نتيجة لنقص انزيم β - N - acetylhexosaminidase الذى يزيل وحدة - N أسيتايل جالاكتوزأمين الطرفية.

الاختصارات المستخدمة :
GalNAC = أسيتايل جالاكتوزأمين
Gal = جالاكتوز
Glc = جلوكوز
NAN = حمض N- أسيتايل نيورامينيك

البناء الحيوى للكولسترول والأستورويدات الأخرى يبدأ بأسيتايل مرافق إنزيمى A

لا يُمثِّل الكولسترول cholesterol فقط أحد المكونات المهمة فى أغشية الخلايا مميزة النواه وليبوبروتينات البلازما، ولكنه أيضا مادة بادئة لعدد كبير من الأستورويدات steroids المهمة مثل أحماض المرارة والهورمونات الأستورويدية. يُبنى الكولسترول من أسيتايل مرافق إنزيمى A ولكن بطريقة مختلفة عن بناء الأحماض الدهنية طويلة السلسلة. ولقد تم التوصل إلى مسار بناء الكولسترول من التجارب التى أُستخدم فيها الأسيتات المعلَّمة بالكربون ١٤ فى مجموعة الكربوكسيل أو مجموعة الميثايل حيث أمكن التعرُّف على مصدر ذرات الكربون فى الكولسترول (شكل ١٩ ـ ٩).



شكل ١٩ ـ ٩

مصدر ذرات الكربون فى الكولسترول والذى تم التوصل إليه باستخدام الأسيتات المعلمة بالكربون ١٤.

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

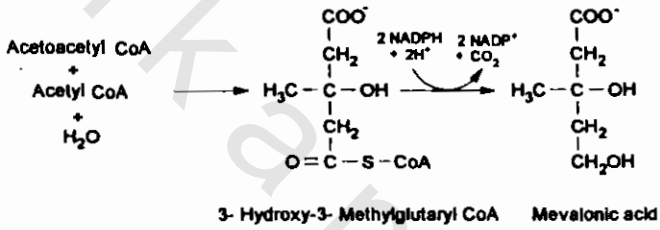
١ ـ تكوين حمضى ميڤالونيك mevalonic acid.

٢ ـ تحويل حمض ميڤالونيك إلى سكوالين squalene.

٣ ـ تحويل سكوالين إلى لانوسترول lanosterol ثم إلى كولسترول.

obeikandl.com

ففى المرحلة الأولى لبناء الكولسترول يتحول ثلاثة جزيئات أسيتايل مرافق إنزيمى A إلى حمض ميڤالونيك فى ثلاث خطوات إنزيمية. فى الخطوة الأولى يتفاعل جزيئين من أسيتايل مرافق إنزيمى A ليتكون أسيتو أسيتايل مرافق إنزيمى A، يحفز هذا التفاعل إنزيم Thiolase. فى الخطوة التالية يتفاعل أسيتو أسيتايل مرافق إنزيمى A مع جزئ أسيتايل مرافق إنزيمى A آخر تحت حفز إنزيم synthetase ويتكون ٣ ـ هيدروكس ٣ ـ ميثايل جلوتاريل CoA (3-hydroxy - 3-methylglutaryl CoA) الذى يختزل بواسطة hydroxymethylglutaryl CoA reductase ليعطى حمض ميڤالونيك (شكل ١٩ ـ ١٠).



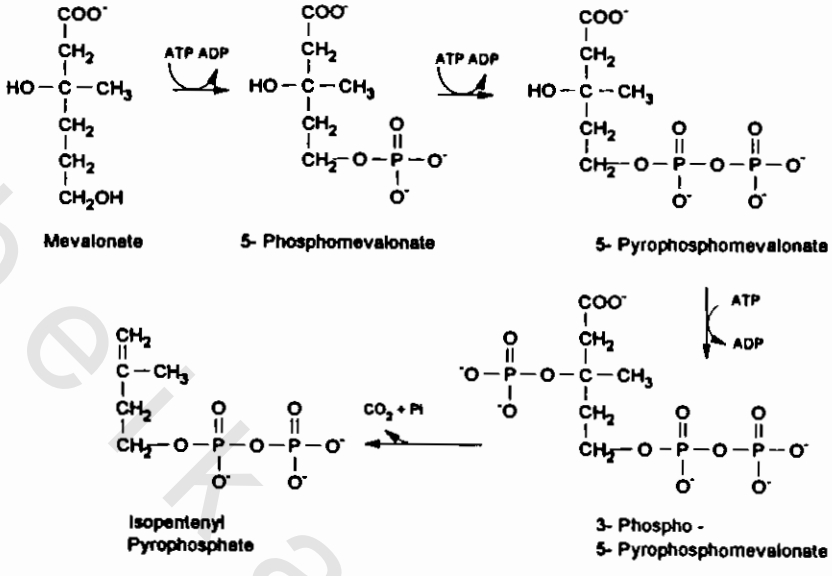
شكل ١٩ ـ ١٠

تكوين حمض ميڤالونيك من أسيتايل -CoA .

فى المرحلة الثانية يتحول حمض ميڤالونيك إلى ٣ ـ فوسفو ـ ٥ ـ بيروفوسفو ميڤالونات 3-phospho - 5 - pyrophosphomevalonate بواسطة ثلاث خطوات فسفرة متعاقبة. هذا المركب الوسيط يفقد CO_2 وفوسفات ويتحول إلى ٣ ـ أيسوبنتينايل بيروفوسفات 3-isopentenyl pyrophosphate (شكل ٩ ـ ١١).

يتكون سكوالين squalene (C_{30}) من إرتباط ست وحدات أيسوبنتينايل بيروفوسفات بسلسلة التفاعلات التالية:

$$C_5 \rightarrow C_{10} \rightarrow C_{15} \rightarrow C_{30}$$

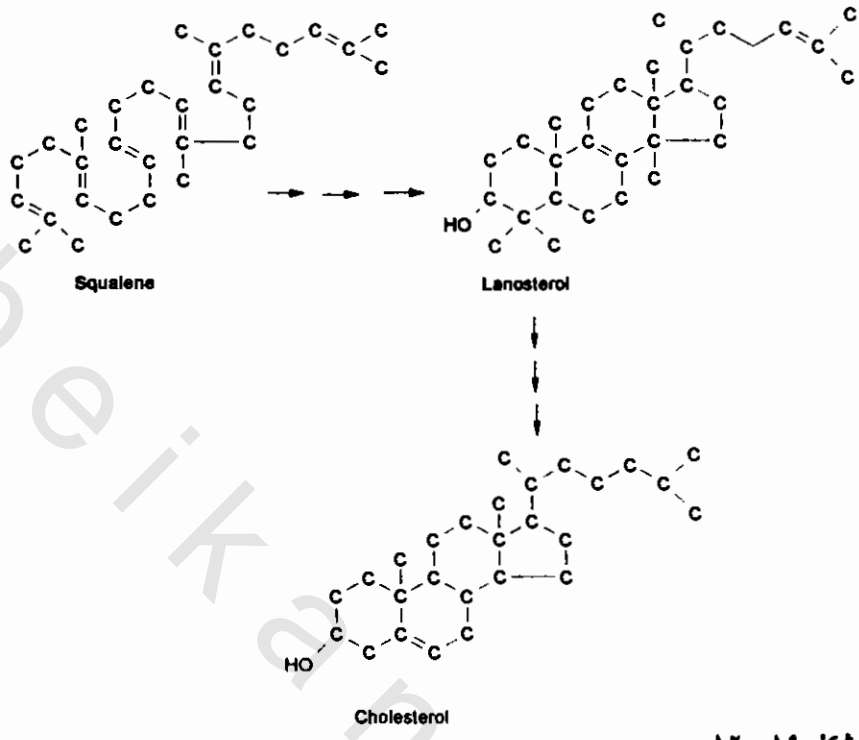


شكل ١٩ ـ ١١

تكوين أيسوبنتينايل بيروفوسفات Isopentenyl Pyrophosphate من ميفالونات Mevalo-nate (حمض الميفالونيك)

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

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



شكل ١٩ ـ ١٢

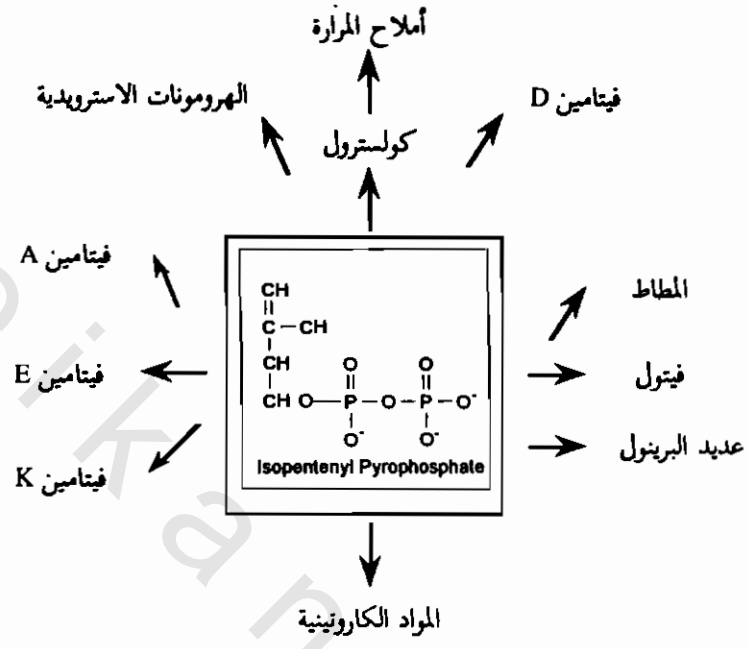
تكوين الكولسترول من سكوالين

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

أيسوبنتينايل بيروفوسفات مادة بادئة لعدد كبير من الجزيئات البيولوجية الذائبة فى الدهون

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

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



شكل ١٩ ـ ١٣

أيسوينتينايل بيروفوسفات هو المادة البادئة لعدد كبير من الجزيئات البيولوجية التى تحتوى على وحدات متكرره من الأيسوبرين.

المراجـــع

Bloch, K. S.: The Biological Synthesis of Cholesterol, "Science, 150: 19 - 28 (1965).

Bloch, K., and d. Vance: Control Mechanisms in the Synthesis of Saturated Fatty Acids. Ann. Rev. biochem. 46: 263 - 298 (1977).

Conn, E. E., P. K. Stumpf, G. Breuning, and R. H. doi: Outlines of Biochenustry (5 th ed.), John Wiley & sons, New York, 1987.

Cunnigham, E. B.: Biochemistry: Mechanism of Metabolism, "McGraw-Hill, New York, 1978.

Dietschy, J. M., A. M. Gotto, Jr., and J. a. Ontko (eds.): Disturbances in Lipid and Lipoprotein Metabolism, American Physiological Society, 1978.

Gatt, S., and Y. Barenholz : Enzymes of Complex Lipid Metabolism, Ann. Rev. Biochem., 42: 61 - 85 (1973).

Jeffcoat, R.: The Biosynthesis of Unsaturated Fatty Acids and Its Control in Mammalian Liver, Essay Biochem., 15 : 1 - 36 (1979).

Lan, M. D., J. Moss, and S. E. Polakis: Acetyl coenzyme A Carboxylase, Curr. Top. Cell Regul. 8 : 139 - 187 (1974).

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

Lynen, F.: Enzyme Systems for Fatty Acid Synthesis, Biochem. Soc. Symp. 35: 5 - 26 (1972).

McMurray, W. C., and W. C. Magee: Phospholipid Metabolism, Ann. Rev. Biochem. 41: 129 - 160 (1972).

Metzler, A.: Biochemistry: The Chemical Reaction of Living Cells, academic Press, New York, 1977.

Snyder, F., (ed.): Lipid Metabolism in Mammals, Vols 1 and 2, Plenum, New York, 1977.

Stanburry, J. B., J. B. Wyngaarden and D. S. Fredrickson (eds.): The Metabolic Basis of Inherited disease (4th ed.), McGraw Hill, New York, 1978.

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

Vagelos, P. R.: Acyl Group Transfer (Acyl Carrier Protein) In Boyer, P. d., (ed.), The Enzymes (3rd ed.) Vol. 8, PP. 155 - 199 (1973).

Volpe, J. J, and P. R. Vagelos: Mechanism and Regulation of Biosynthesis of Saturated Fatty Acids. Physiol. Rev. 56: 339 - 417 (1976).

Wakil, S. J., and E. M. Barnes, Jr.: Fatty Acid Metabolism. Compr. Biochem. 185: 57 - 104 (1971).

Wood, W. B., J. H. Wilson, R. M. Benbow, and L. E. Hood: biochemistry: A Problems Approach, Benjamin, Menio Park, Calif., 1974.

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

تمارين

١ ـ قارن بين أكسدة الأحماض الدهنية وتكوينها من الأوجه التالية

(أ) موضع العملية

(ب) حامل الأسايل

(جـ) العوامل المؤكسدة والعوامل المختزلة

(د) الهيئة الفراغية للمركبات الوسيطة

(هـ) إتجاه البناء أو التفكك

(و) تنظيم النظام الإنزيمى

٢ ـ لكل من الأحماض الدهنية غير المشبعة التالية وضح ما إذا كانت المادة البادئة فى الحيوانات هى بالميتوأوليات palmitoleate ، أوليات Oleate ، لينولات linoleate أو لينولينات linolenate .

(أ) 18 : 1 Cis Δ^{11}

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

(جـ) 20 : 2 Cis Δ^{11}, Δ^{14}

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

(هـ) 20 : 1 Cis Δ^{13}

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

obeikandi.com

٣ ـ ما هو الدور المتخصص لثانى أكسيد الكربون فى البناء الحيوى للأحماض الدهنية؟ إذا حضن مستخلص ذائب للكبد مع $^{14}CO_2$ والعناصر الضرورية الأخرى المطلوبة للبناء الحيوى للأحماض الدهنية فهل تحتوى البالميتات الناتجة على ^{14}C. فسر ذلك.

٤ ـ من معلوماتك عن البناء الحيوى للأحماض الدهنية أعطى تفسيرا للمشاهدات التجريبيةالتالية.

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

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

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

٦ ـ إذا حَضّر مستحضر يحتوى على كل الإنزيمات والعوامل المساعدة الضرورية لتكوين الحمض الدهنى من أسيتايل -CoA ومالونايل -CoA المضافة

(أ) إذا إضيف أسيتايل -CoA معلم بالديوتيريم ($CD_3 - CO - SCOA$) وكمية زائدة من مالونايل -CoA غير المعلم كمواد خاضعة. ما عدد ذرات الديوتيريم التى تندمج فى كل جزئ بالميتات؟ ما هو موضح هذه الذرات فى الجزئى؟ فسر ذلك.

(ب) إذا إضيف أسيتايل -CoA غير المعلم ومالونايل -CoA المعلم بالديوتيريم ($^-OOC - CD_2 - CO - SCOA$) كمواد خاضعة فما هو عدد ذرات الديوتيريم التى اندمجت فى كل جزئ بالميتات؟ ما هو موضع هذه الذرات فى الجزئ؟ فسر ذلك.

٧ ـ أكتب المعادلة المتزنه لتكوين ثلاثى آسايل جليسرول بدءًا بالجليسرول والأحماض الدهنية.

٨ ـ أكتب المعادلة المتزنه لتكوين فوسفاتيديل سيرين بمسار البناء الجديد بدءًا بالسيرين والجليسرول والأحماض الدهنية.

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

(أ) فوسفاتيديل سيرين من سيرين.

(ب) فوسفاتيديل إيثانول أمين من إيثانول أمين

(جـ) سيراميد من سفنجوزين

(د) سفنجوميلين من سيراميد

(هـ) سيربروسيد من سيراميد

obeikandl.com

فصل ٢٠

البناء الحيوى للأحماض الأمينية والهيم

Biosynthesis of Amino Acids And Heme

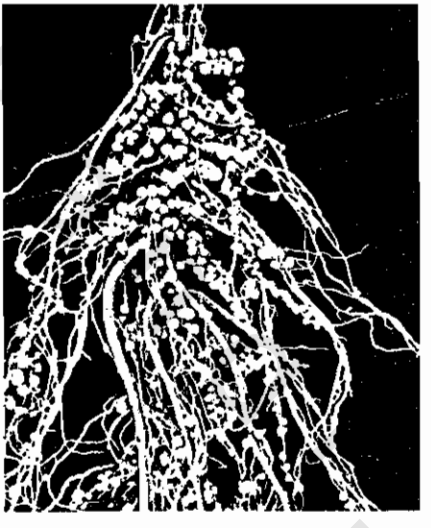
بالرغم من أهمية الأحماض الأمينية لكل الكائنات والذى يرجع أساساً إلى كونها الوحدات البنائية للبروتينات، فإن الكائنات الحية تتباين فى قدرتها على بناء الأحماض الأمينية وفى صورة النتروجين المستخدم. ورغم إختلاف الكائنات الحية فى استخدامها لصورة النتروجين فإن النتروجين المختزل إلى مستوى الأمونيا هو الذى يدخل مباشرة فى المركبات العضوية.

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

بعض الكائنات المجهرية تُحول النتروجين الجزيئى إلى أمونيا فى عملية تثبيت النتروجين

معظم النتروجين الموجود فى المحيط الحيوى يوجد فى صورة نتروجين جزيئى الذى يُمثِّل

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



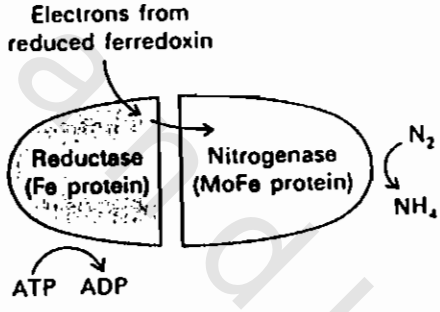
شكل ٢٠ ـ ١

العقد الجذرية فى جذر فول الصويا هى موضع تثبيت النتروجين بواسطة بكتريا Rhizobium.

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

$$N_2 + 3\ H_2 \rightleftharpoons 2\ NH_3$$

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



شكل ٢٠ ـ ٢

مخطط بيانى لمتراكب النيتروجنيز Nitrogenase Complex الذى يقوم بتثبيت النتروجين.

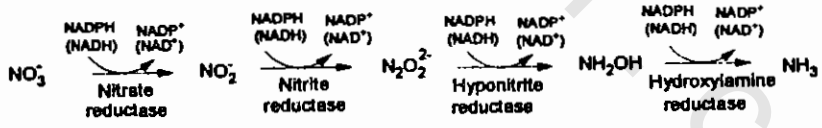
يحتاج تحول N_2 إلى NH^+4 بواسطة متراكب النيتروجنيز إلى ATP وعامل مختزل قوى. ففى معظم الكائنات المجهرية المثبتة للنتروجين يكون الفيريدوكسين المختزل هو مصدر الإلكترونات ذات جهد الإختزال المرتفع. والمعادلة الكلية لإختزال النتروجين الجزيئى بمتراكب النيتروجنيز تكون بالصورة التالية.

$$N_2 + 6e^- + 12\ ATP + 12\ H_2O \longrightarrow$$
$$2\ NH4^+ + 12\ ADP + 12\ Pi + 4\ H^+$$

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

النباتات وكائنات التربة تُحول النترات إلى أمونيا

نظرا لأن أيون النترات (NO^-_3) هو صورة النتروجين السائدة فى التربة، فإن النباتات وبكتريا التربة والفطريات قد هُيأت لإستخدام النترات كمصدر للنتروجين، حيث تقوم هذه الكائنات أولا بتحويل النترات إلى أمونيا التى يمكن إدخالها فى المركبات العضوية. ويتم تحول النترات إلى أمونيا فى هذه الكائنات بسلسلة من تفاعلات الإختزال الإنزيمية التى تستخدم أحد نيوكليوتيدات النيكوتيناميد (NADPH أو NADH) كمصدر للألكترونات (شكل ٢٠ ـ ٣). وهناك من الأدلة التجريبية ما يشير إلى أن الإنزيمات التى تحفز خطوات الإختزال هى فلافوبروتينات التى تستخدم أيونات المعادن كعوامل مساعدة.



شكل ٢٠ ـ ٣
خطوات إختزال النترات فى النباتات وكائنات التربة.

الحيوانات الراقية تستخدم الأمونيا الناتجة من عمليات الهدم

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

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

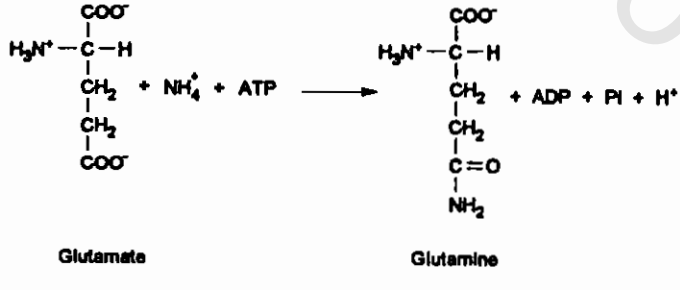
الأمونيا تُثبت فى الأحماض الأمينية عن طريق الجلوتامات والجلوتامين

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

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

$$NH_4^+ + \alpha\text{ - Ketoglutarate} + NADPH + H^+ \rightleftharpoons L\text{-Glutamate} + NADP^+ + H_2O$$

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



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

$$\alpha\text{ - Ketoglutarate + Glutamine + NADPH + H}^{+} \longrightarrow 2\text{ Glutamate + NADP}^{+}$$

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

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

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

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

جدول ٢٠ ـ ١
الأحماض الأمينية الأساسية وغير الأساسية بالنسبة للإنسان

الأحماض الأمينية غير الأساسية	الأحماض الأمينية الأساسية
جلوتامات	أيسوليوسين
جلوتامين	ليوسين
برولين	لايسين
أسبارتات	مثيونين
أسباراجين	فينايل آلانين
الآنين	ثريونين
جليسين	تربتوفان
سيرين	فالين
تيروزين	أرجنين
ستستاين	هستدين

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

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

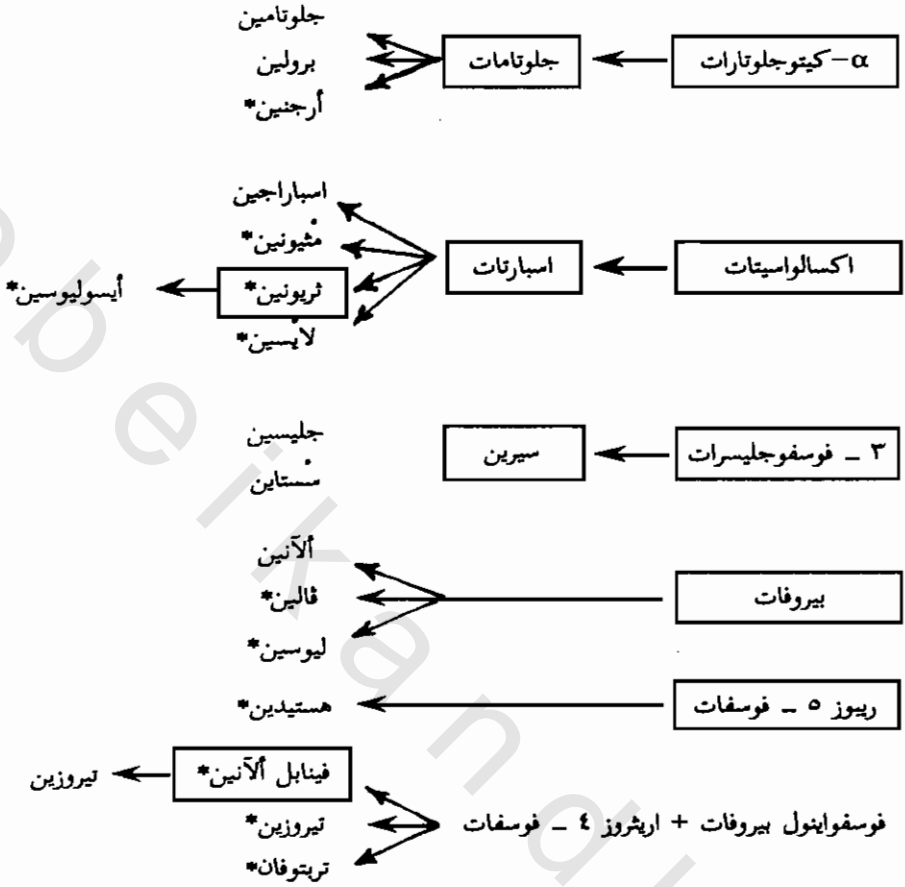
فى معظم الكائنات الحية يُشتق ألآنين وأسبارتات من البيروفات والأكسالوأسيتات على التوالى بواسطة تفاعل نقل مجموعة الأمينو من الجلوتامات فى وجود فوسفات البيريدوكسال كعامل مساعد.

$$\text{Glutamate} + \text{Pyruvate} \rightleftharpoons \alpha\text{-Ketoglutarate} + \text{alanine}$$

$$\text{Glutamate} + \text{Oxaloocetate} \rightleftharpoons \alpha\text{-Ketoglutarate} + \text{aspartate}$$

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

obeikandl.com



شكل ٢٠ ـ ٤

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

$$\text{Aspartate} + NH_4^+ + ATP \rightleftharpoons \text{asparagine} + ADP + P_i + H^+$$

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

$$\text{Glutamine} + \text{aspartate} + ATP + H_2O \longrightarrow$$
$$\text{Glutamate} + \text{asparagine} + AMP + PP_i$$

التيروزين يُصنَّع من الحمض الأمينى الأساسى فينايل ألآنين

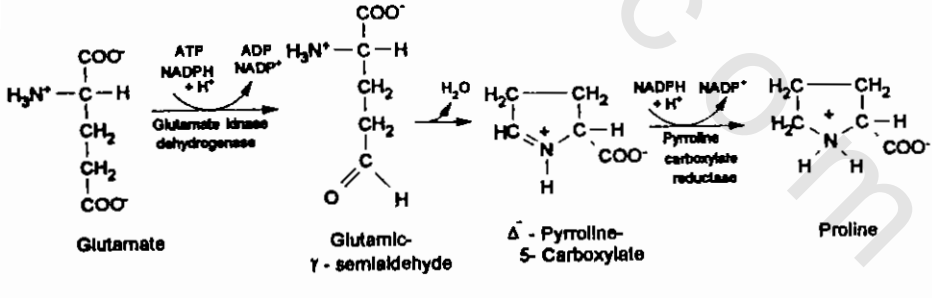
التيروزين وهو أحد الأحماض الأمينية غير الأساسية يُبنى فى الثدييات بخطوة واحدة بإدخال مجموعة هيدروكسيل فى الفينايل ألآنين (حمض أمينى أساسى).

$$\text{Phenylalanine} + O_2 + \text{NADPH} + H^+ \longrightarrow \text{tyrosine} + \text{NADP}^+ + H_2O$$

يحفز هذا التفاعل إنزيم phenylalanine hydroxylase.

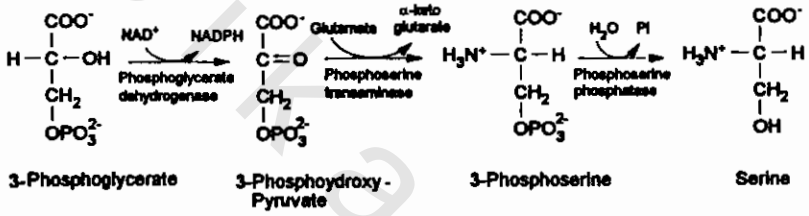
جلوتامات هو المادة البادئة لجلوتامين وبرولين

سبق أن نوقش تكوين الجلوتامات بالأمينة الإختزالية لألفا كيتوجلوتارات، وكذلك تحول الجلوتامات إلى جلوتامين. تعتبر الجلوتامات أيضا المادة البادئة للحمض غير الأساسى برولين Proline. فى الخطوة الأولى تختزل مجموعة الكربوكسيل جاما فى الجلوتامات بواسطة NADPH فى وجود ATP إلى مجموعة الدهيد. والمركب الناتج وهو جلوتاميك سيمى الدهيد glutamic γ - Semialdehyde يفقد جزئ ماء تلقائيا ويتحول إلى مركب حلقى هو Δ^1 ـ بيرولين ـ٥ كاربوكسيلات Δ^1 pyrroline - 5 - carboxylate - الذى يختزل بواسطة NADPH ويتحول إلى برولين.



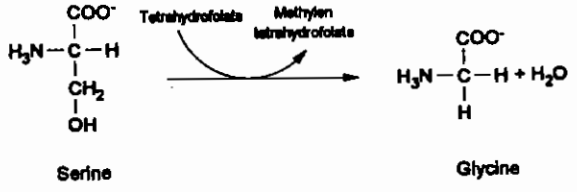
سيرين يبنى من ٣ ـ فوسفوجليسرات

يُبنى سيرين Serine من ٣ ـ فوسفوجليسرات phosphoglycerate - 3 وهو أحد المركبات الوسيطة فى الإنحلال السُّكَّرى. تشمل الخطوة الأولى أكسدة ٣ـ فوسفوجليسرات إلى ٣ ـ فوسفوهيدروكسى بيروفات phosphohydroxy Pyru- 3 - vate. ثم تنقل مجموعة أمين بعد ذلك إلى هذا الحمض الكيتونى بتفاعل نقل مجموعة الأمين من الجلوتامات ويتكون ٣ ـ فوسفوسيرين phosphoserine - 3 الذى يتميه ليعطى السيرين.



سيرين هو المادة البادئة لجليسين

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



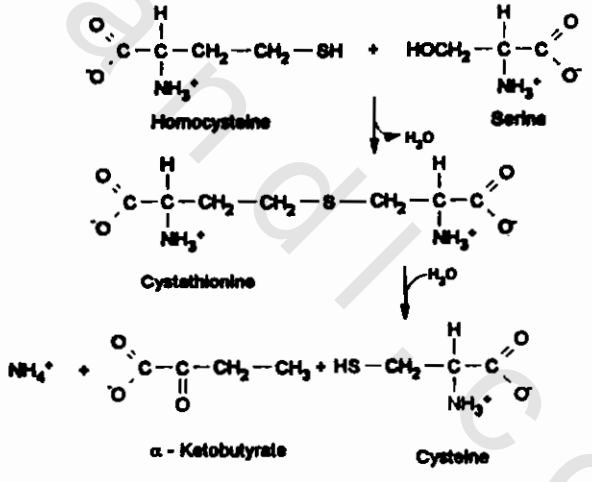
يحفز هذا التفاعل إنزيم serine transhydroxymethylase وهو أحد إنزيمات فوسفات البيرويدوكسال.

فى كبد الفقاريات يمكن أن يُبنى الا جليسين أيضا من ثانى أكسيد الكربون والأمونيا وميثلين رباعى هيدروفولات methlenetetrahydrofolate تحت حفز انزيم glycine synthase .

$$CO_2 + NH_4^+ + NADH + H^+ + \text{methylenetetrahydrofolate} \longrightarrow \text{Glycine} + NAD^+ + \text{tetrahydrofolate}$$

البناء الحيوى للسستئين يتم بعدّة مسارات

توجد عدة مسارات لبناء الحمض الأمينى سستئين Cysteine التى تعتمد على نوع الكائن الحى. ففى الثدييات يبنى سستئين من سيرين وهوموسستئين homcysteine. فيتكاثف سيرين وهوموسستئين ليكوّنا سستاثيونين cystathionine (شكل ٢٠ ـ ٥)



شكل ٢٠ ـ ٥

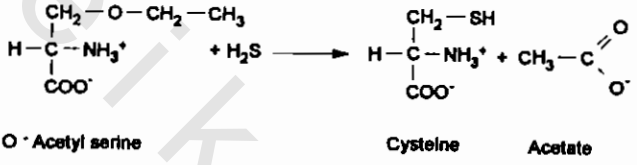
البناء الحيوى للسستئين

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

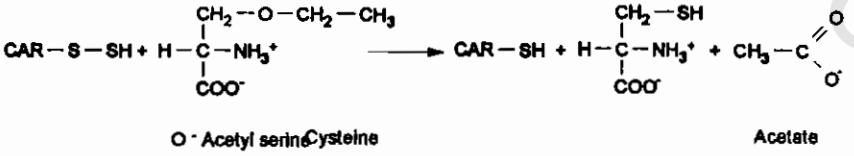
سستائيونين وتفكيكه مائيا ليعطى سستئين والفاكيتوبيوترات α - ketobutyrate والمعادلة الإجمالية لهذا التحول هى:

$$\text{Homocysteine} + \text{Seine} \rightarrow \text{Cysteine} + \alpha\text{-ketobuterate} + NH_4^+$$

فى الكائنات المجهرية والنباتات الراقية يُبنى سستئين بمسارين فى المسار الأول يُبنى سستئين من ٥ـ أسيتايل سيرين o-acetyl serine (الصورة النشطة للسيرين) وكبريتيد الهيدروجين (H_2S) عندما يُمثّل المركب الأخير مصدر الكبريت لهذه الكائنات.



وفى حالة ما تُمثّل الكبريتات صورة الكبريت المتاحة لهذه الكائنات فإنه يتم إختزالها إلى الكبريتيد قبل إدماجها فى المركبات العضوية. وهذا التحول الذى يقتصر فقط على الكائنات المجهرية والنباتات الراقية يشبه إختزال النترات إلى الأمونيا. فاختزال الكبريتات فى عدة خطوات يؤدى فى النهاية إلى تحوُّلها إلى مجموعة (-SH) التى تكون مرتبطة بأحد الحوامل البروتينية (CAR - S - SH) التى لم يعرف طبيعتها التركيبية بعد. ويتم تكوين السستئين فى هذه الحالة من تفاعل هذا المركب (CAR - S - SH) الذى يعمل كمانح لمجموعة (-SH) مع ٥ـ أسيتايل سيرين.



وبهذا نكون قد أكملنا البناء الحيوى للأحماض الأمينية غير الأساسية.

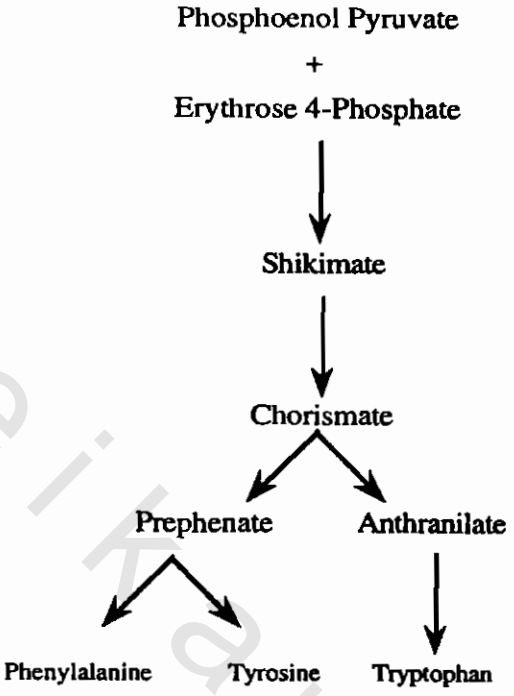
البناء الحيوى للأحماض الأمينية الأساسية يتم بمسارات معقدة

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

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

فينايل ألآنين وتيروزين وتربتوفان تُبنى بمسار عام يشمل شيكمات وكوريسمات كمركبات وسيطة

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

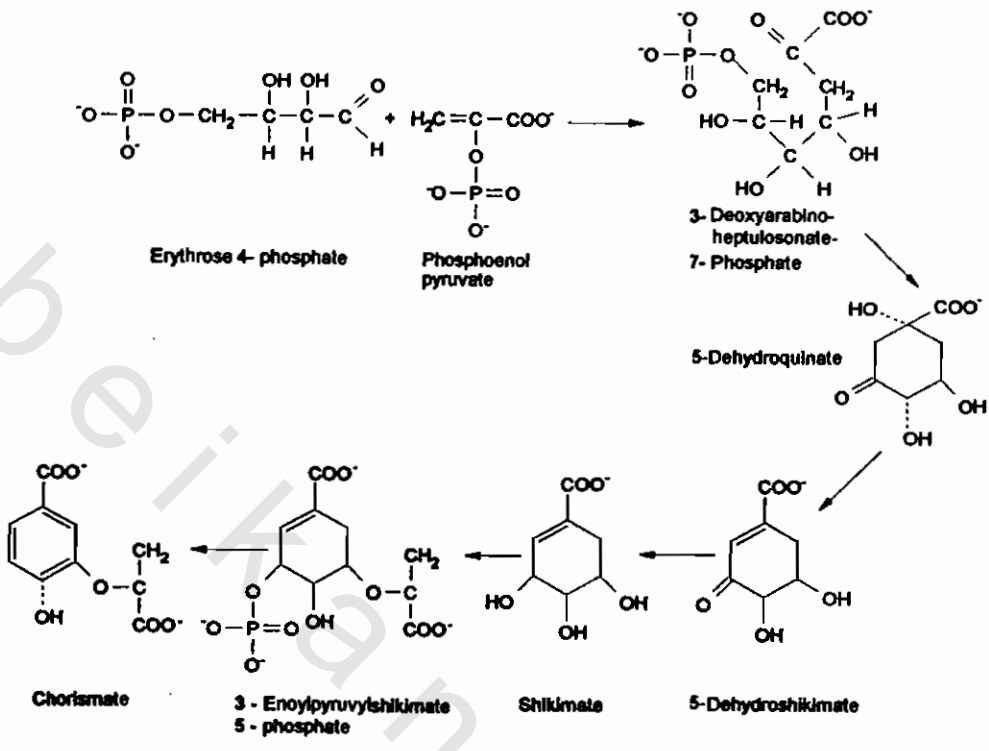


شكل ٢٠ ـ ٦

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

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

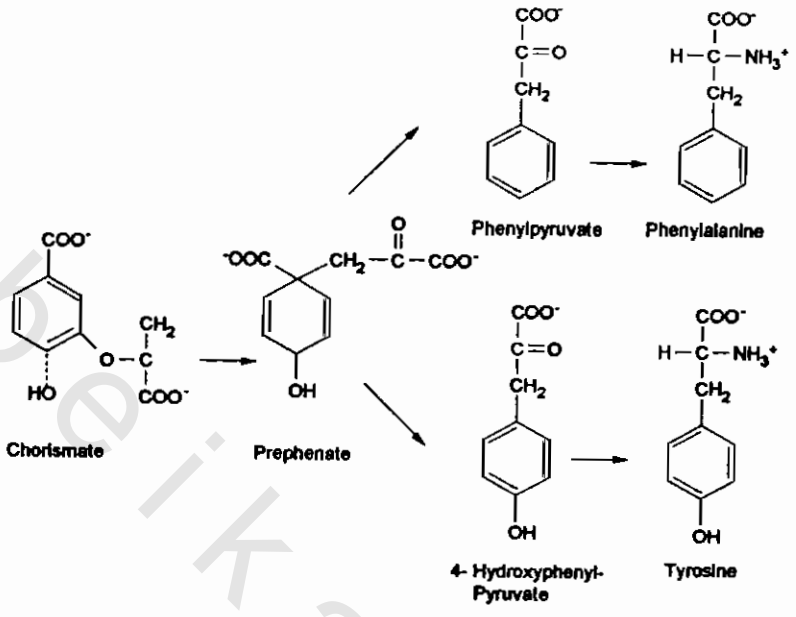
يتفرع مسار البناء عند الكوريسمات إلى مسارين أحدهما خاص ببناء فينايل ألآنين وتيروزين والآخر خاص ببناء تربتوفان. ففى المسار الأول تتحول الكوريسمات بواسطة إنزيم mutase إلى بريفينات prephenate وهو المادة البادئة للحلقة العطرية لفينايل ألآنين وتيروزين (شكل ٢٠ ـ ٨). فإزالة مجموعة كربوكسيل وجزئ ماء من بريفينات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



شكل ٢٠ ـ ٧

البناء الحيوى لكوريسمات وهو أحد المركبات الوسيطة فى عملية البناء الحيوى للأحماض الأمينية فينايل ألآنين وتيروزين وتريتوفان.

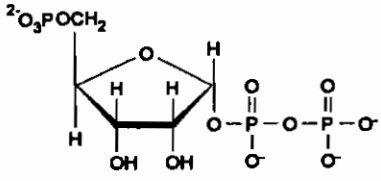
فينايل ألآنين phenylalnine وتيروزين tyrosine على التوالى.



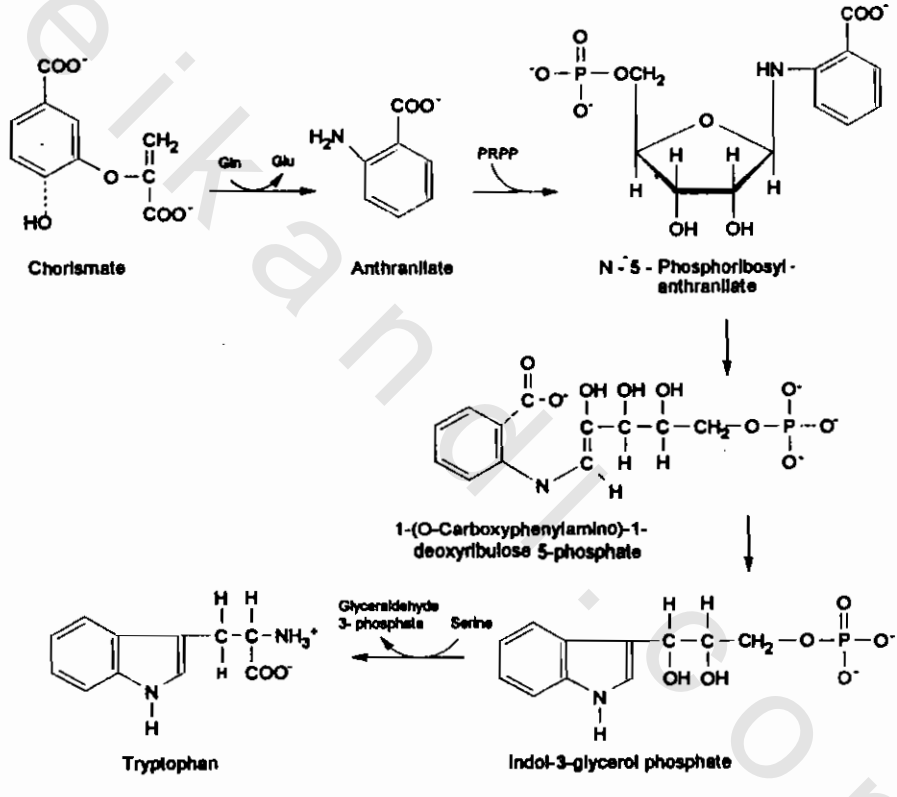
شكل ٢٠ ـ ٨

البناء الحيوى لفينايل ألآنين وتيروزين من الكوريسمات

المسار الآخر الذى يبدأ بالأنثرانيلات anthranilate يؤدى إلى بناء تربتوفان. فى الخطوة الأولى تتحصل الكوريسمات على مجموعة أمينو من السلسلة الجانبية للجلوتامين وتتحول إلى انثرانيلات anthranilate. ثم تتكثف انثرانيلات فى الخطوة التالية مع فوسفوريبوزيل بيروفوسفات phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) وهو الصورة النشطة لريبوزفوسفات. فى هذا التفاعل ترتبط ذرة الكربون الأولى فى ريبوز ٥ ـ فوسفات مع ذرة النتروجين فى الأنثرانيلات ويدفع التفاعل بتميه البيروفوسفات. ثم يحدث تعديل داخلى فى وحدة الريبوز فى فوسفوريبوزيل انثرانيلات phosphoribosyl anthranilate الناتجة من التفاعل السابق (شكل ٢٠ ـ ٩) ويتكون ١ ـ (أرثو ـ كاربوكسى فينايل أمينو) ـ ١ ـ دى أوكسى ريبلوز ٥ ـ فوسفات 1-(o-Carboxyphenylamino) - 1-deoxyribulose 5-phosphate. ثم يزال جزئ ماء وجزئ ثانى أكسيد الكربون من هذا المركب الوسيط ويتكون إندول ٣ ـ جليسرول فوسفات indol - 3 -glycerol phosphate، الذى يتفاعل مع السيرين ويكوّن تربتوفان. يحفز التفاعل الأخير إنزيم tryptophan synthetase.



Phosphoribosyl-
pyrophosphate (PRPP)



Chorismate

Anthranilate

N - 5 - Phosphoribosyl-
anthranilate

1-(O-Carboxyphenylamino)-1-
deoxyribulose 5-phosphate

Tryptophan

Indol-3-glycerol phosphate

شكل ٢٠ ـ ٩

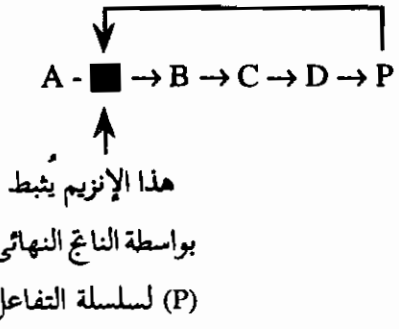
البناء الحيوى للتريتوفان من الكوريسمات

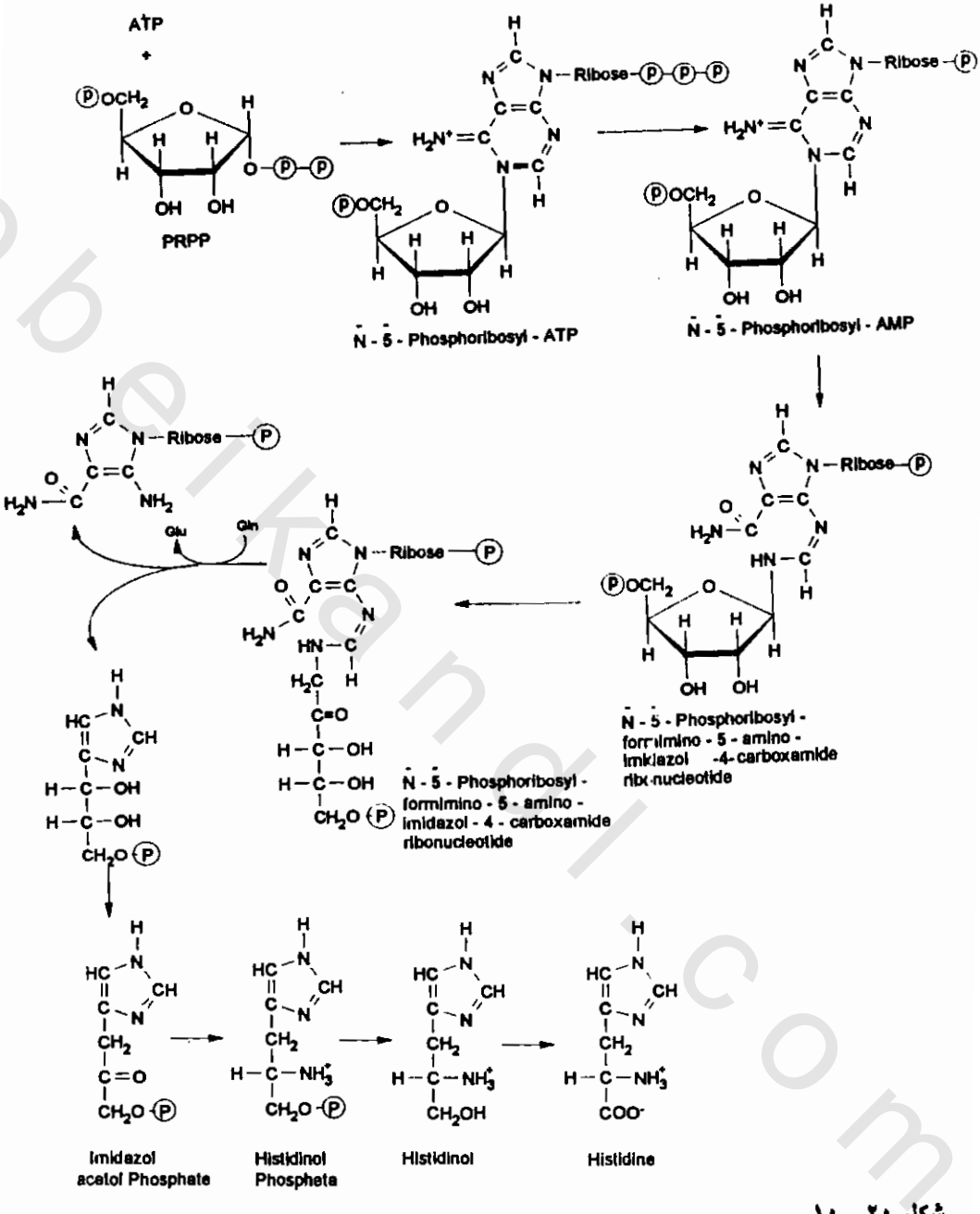
الهستيدين يُبنى من الأدينوزين ثلاثى الفوسفات وفوسفوريبوزيل بيروفوسفات والجلوتامين

يظهر أن البناء الحيوى للهستيدين فى النباتات والبكتريا متشابه ويشتمل على تفاعلات معقدة (شكل ٢٠ ـ ١٠). تبدأ سلسلة تفاعلات بناء الهستيدين بتكثيف أدينوزين ثلاثى الفوسفات (ATP) مع فوسفوريبوزيل بيروفوسفات (PRPP) حيث ترتبط ذرة النتروجين الأولى (N_1) فى حلقة البيورين مع ذرة الكربون الأولى (C_1) لوحدة الريبوز فى PRPP. ومن الثابت أن خمس ذرات كربون فى الهستيدين تشتق من PRPP، بينما وحدة الأدنين فى ATP هى مصدر لذرة نتروجين وذرة كربون لحلقة الإيميدازول فى الهستيدين، أما ذرة النتروجين الأخرى فى حلقة الإيميدازول تشتق من السلسلة الطرفية فى الجلوتامين.

البناء الحيوى للأحماض الأمينية يُنظَّم بالتثبيط بالتغذية المرتدة وبتغيير تركيز الإنزيمات

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

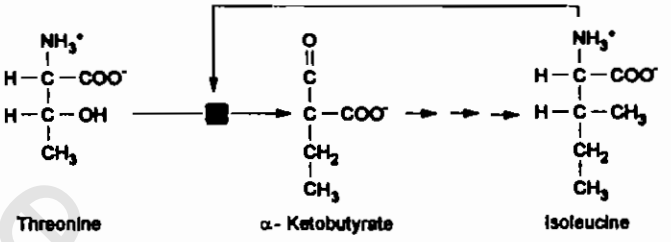




شكل ٢٠ ـ ١٠

مسار البناء الحيوى للهستيدين فى بكتريا القولون والنباتات. (P) تشير إلى مجموعة فوسفوريل.

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



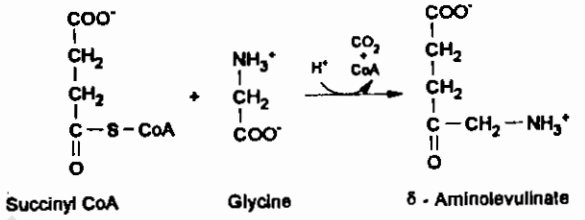
وبطريقة مماثلة يُثبط التربتوفان المتراكب الإنزيمى الذى يحفز الخطوة الأولى والثانية فى مسار تحول الكوريسمات إلى تربتوفان.

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

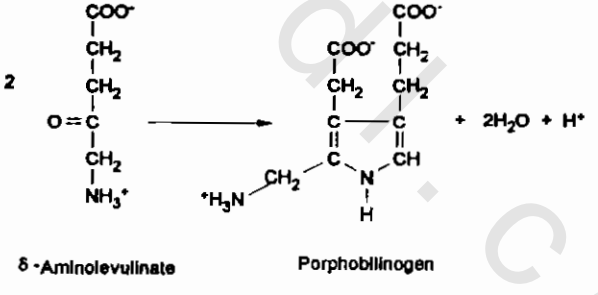
البورفورينات تُبنى من جليسين وسكسنايل مرافق إنزيمى A

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

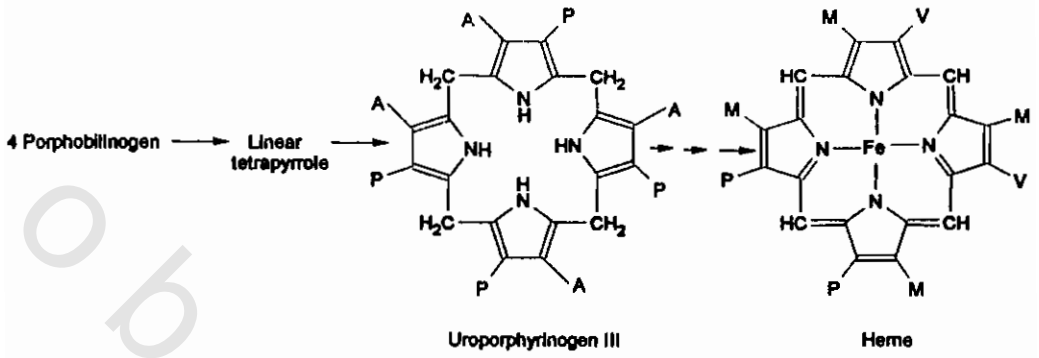
يُعتبر جليسين المادة الأولية الأساسية فى بناء البورفورينات. فتشمل الخطوة الأولى فى بناء البورفورين تكثيف جليسين وسكسنايل ـ مرافق إنزيمى A وتكوين دلتا أمينولفيلينات δ - aminolevulinate.



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



يتكاثف أربعة جزيئات بورفوبيلينوجين من الرأس إلى الذيل ويتكون تترابيرول خطى linear tetrapyrrole الذى يتحول وهو مازال مرتبطا بالإنزيم إلى مركب حلقى هو يوروبورفيرجين ـ ٣ (uroporphyrinogen III). أما التفاعلات التالية تُغير السلاسل الجانبية ودرجة عدم التشبع فى يوروبورفيرينوجين ـ ٣ وتكوّن الهيم أو الكلوروفيل أو فيتامين B_{12} شكل (٢٠ ـ ١١).



شكل ٢٠ ـ ١١

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

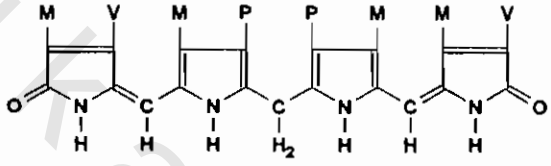
البورفورينات تتراكم فى الأنسجة وسوائل الجسم نتيجة لبعض الأمراض الوراثية فى أيض البورفورينات

الخلل الوراثى فى بعض الإنزيمات المشتركة فى البناء الحيوى للبورفورينات يؤدى إلى تراكم بعض المركبات الوسيطة فى مسار البناء فى خلايا الدم الحمراء وسوائل الجسم وفى الكبد، وتعرف هذه الحالة بأمراض البورفيريا porphyria. أحد هذه الأمراض يُدعى congenital erythropoietic porphyria يؤثّر أساساً على خلايا الدم الحمراء وينتج عن نقص إنزيم uroporphyrinogen - III cosynthetase. وفى هذا المرض يتراكم يوروبورفيرينوجين ـ ١ ويفرز فى البول ويعطيه اللون الأحمر المميز، ويصاحب هذا المرض تلألؤ الأسنان بالأشعة فوق البنفسجية وزيادة غير طبيعية فى حساسية الجلد لضوء الشمس.

أما مرض acut intermintten porphyria وهو مرض آخر، يُؤثّر على الكبد وينتج عن نقص فى نشاط إنزيم uroporphyrinogen synthetase ولذلك يتراكم دلتا أمينو ـ لفيلينات ويورفوبيلينوجين فى الكبد مع إفراز كمية كبيرة من هذه المواد فى البول. ويُورّث هذا المرض كصفة جسدية سائدة autosomal dominant وأعراضه ألام فى البطن وإضطراب عصبى.

بليروبن هو المركب الوسيط فى إنحلال الهيم

فترة حياة كرات الدم الحمراء فى الشخص السليم تكون حوالى ١٢٠ يوم حيث تُزال الخلايا القديمة من الدورة الدموية وتنحل فى الطحال، فالجزء البروتينى يتفكك إلى محتوياته من الأحماض الأمينية، بينما تتفكك مجموعة الهيم لتعطى أيونات الحديد Fe^{3+} وبليروبن bilirubin وهو أحد مشتقات تترابيرول الخطى (شكل ٢٠ ـ ١٢). يرتبط بليروبن بألبيومن السيرم وينقل إلى الكبد حيث يتحول إلى صورة ذائبة بإرتباطه بوحدتين من الحمض السُكّرى جلوكورونات ويفرز فى السائل المرارى.



Bilirubin

شكل ٢٠ ـ ١٢

بليروبن أحد صبغات السائل المرارى الاختصارات M = ميثايل، P = بروبيونايل، V = فينايل

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

المراجـــع

Bender, D. A.: Amino Acid Metabolism, Wiley, New York. 1975.

Brill, W. J.: Biological Nitrogen Fixation, Sci. Am., 236 : 68 - 81 March (1977).

Conn, E. E., P. K. Stumpf, G. Bruening, and R. H. Doi: Outlines of Biochemistry (5 th ed.) John Wiley & Sons, New York, 1987.

Cunnigham, E. B.: Biochemisry: Mechanisms of Metabolism, McGraw-Hill, New York, 1978.

Delwiche, C. C.: The Nitrogen Cycle, Sci. Am., 223 : 136 - 147, September (1977)

Granick, S., and S. J. Beale: "Hemes, Chlorophyll, and Related Compunds: Biosynthesis and Metabolic Regulation," Adv. Enzymol., 40 : 33 - 203 (1978).

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

Meister, A.: Biochemistry of Amino Acids, 2nd ed., Academic, New York, 1965.

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

Mortenson, L. E., and R. N. Thorneley: Structure and Function of Nitro-

genase," Ann. Rev. Biochem., 48 : 387 - 418 (1979).

Nyhan, W. L. (ed.): Heritable Disorders of amino Acid Metabolism, Wiley, New York, 1974.

Smith, K. M., (ed.): Porphyrins and Metalloporphyrins, Elsevier, 1976.

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

Umbarger, H. E.: Amino Acid Biosynthesis and Its Regulation,: Ann. Rev. Biochem., 47 : 533 - 606 (1978).

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

obeikandl.com

تمارين

١ ـ أجب عن الجمل التالية بصح أو خطأ ـ وإذا كانت خطأ إشرح ذلك.

(أ) المواد البادئة فى بناء الأحماض الأمينية العطرية هى مواد وسيطة فى مسار الإنحلال السُكَّرِى ودورة حمض الستريك.

(ب) بالرغم من أن الحمض الأمينى فينايل ألآنين يعتبر من الأحماض الأمينية الأساسية للإنسان فإن الحمض الأمينى تيروزين ليس كذلك لأن الإنسان يمكن أن يبنى التيروزين من فينايل ألآنين.

(جـ) NO_3 تمثل المصدر النتروجينى الأساسى للنباتات لعدم قدرة النباتات على استخدام أمونيا التربة.

(د) البكتريا المثبتة للنتروجين يمكن أن تنتج الأمونيا من N_2 , H^+ ومستقبل إلكترونى غير عضوى وكذلك من N_2 و H_2.

٢ ـ (أ) أى من الأحماض الأمينية العشرين يمكن أن تتكون مباشرة من المركبات الوسيطة فى مسار الإنحلال السُكَّرِى ودورة حمض الستريك فى خطوة واحدة.

(ب) أكتب هذه المعادلات مستخدما الجلوتامات كامانح للنتروجين فى تفاعل نقل مجموعة الأمينو.

٣ ـ إختزال N_2 بواسطة H_2 لتكوين NH_3 فى تفاعل النيتروجنيز nitrogenase يحتاج إلى ٤ جزيئات ATP لكل زوج ألكترون منقول

(أ) هل هذا العدد من جزيئات ATP المطلوبة فى هذا التفاعل متوقعة (E_o`

لتفاعل نصف الخلية $^{1}/_{2}$ N_2 + ٣ H^+ / NH_3 = ـ ٣٤ وفولت).

(ب) كيف تستخدم هذه الطاقة وكيف تزدوج فى النظام.

(جـ) وضح كيف يمكن التحقق من دور ATP فى تثبيت النتروجين.

٤ ـ أكتب المعادلة المتزنة لتخليق الحمض الأمينى ألآنين من الجلوكوز.

٥ ـ ما هو مشتق الفولات folate المتفاعل فى كل من التحولات التالية

(أ) جليسين ← سيرين

(ب) هستيدين ← جلوتامات

(جـ) هوموسستئين ← مثيونين

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

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

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

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

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

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

obeikandl.com

فصل ٢١

البناء الحيوى للنيوكليوتيدات

Biosynthesis of Nucleotides

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

١ ـ فالنيوكليوتيدات تُمثِّل المواد الأولية النشطة فى بناء DNA و RNA.

٢ ـ تُمثل مشتقات النيوكليوتيدات مركبات وسيطة نشطة فى عدد كبير من مسارات البناء مثل UDP ـ جلوكوز وهو المركب النشط فى بناء الجلايكوجين.

٣ ـ الأدينوزين ثلاثى الفوسفات ATP وهو أحد نيوكليوتيدات الأدنين يعمل كحامل عام لطاقة الأيض فى الأنظمة الحية.

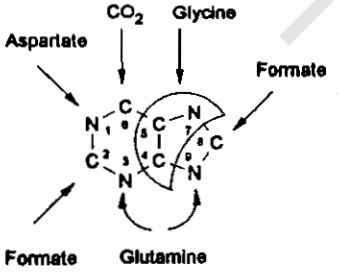
٤ ـ تُشكِّل نيوكليوتيدات الأدنين عناصر تركيبية فى ثلاثة مرافقات إنزيمية ألا وهى NAD^+ و FAD و CoA.

٥ ـ تعمل بعض النيوكليوتيدات أيضا كمنظِّمات أيضية، فالادينوزين أحادى الفوسفات الحلقى cyclic AMP يعمل كمؤثر وسيط فى مسار فعل بعض الهورمونات.

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

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

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

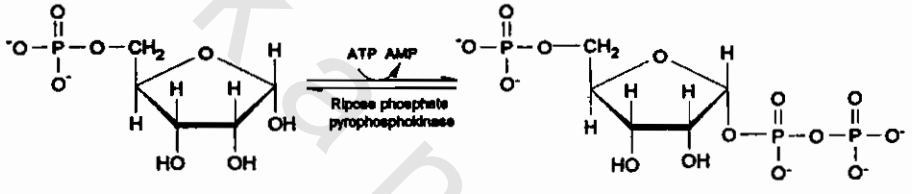


شكل ٢١ ـ ١

مصدر ذرات الكربون والنتروجين فى حلقة البيورين Purine

٥ـ فوسفوريبوزيل ١ـ بيروفوسفات هو مصدر وحدة فوسفات الريبوز فى النيوكليوتيدات

تُشتق وحدة فوسفات الريبوز التى تدخل فى تركيب نيوكليوتيدات البيورين والبيريميدين من ٥ـ فوسفوريبوزيل ١ـ بيروفوسفات 5-Phosphoribosyl - 1 - pyrophosphate (PRPP) وهو مركب وسيط أيضا فى البناء الحيوى للهستيدين والتربتوفان. يُبنى ٥ ـ فوسفوريبوزيل بيروفوسفات من ATP وريبوز ٥ ـ فوسفات الذى يتكون من مسار فوسفات البنتوز. وإنزيم kinase الذى يحفز هذا التفاعل يختلف عن إنزيمات Kinase الأخرى فى أنه ينقل مجموعة بيروفوسفات وليس مجموعة فوسفات من ATP إلى ذرة الكربون الأولى فى ريبوز ٥ ـ فوسفات.



Ribose 5-phosphate

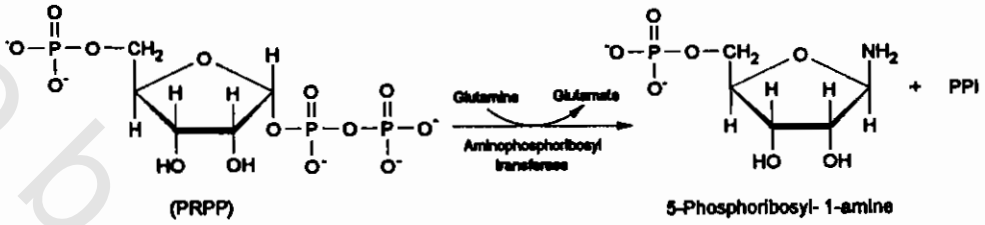
5-Phosphoribosyl- 1-Pyrophosphate (PRPP)

البناء الحيوى لنيوكليوتيدات البيورين يبدأ بالريبوز ٥َ ـ فوسفات الذى يُبنى عليه حلقة البيورين

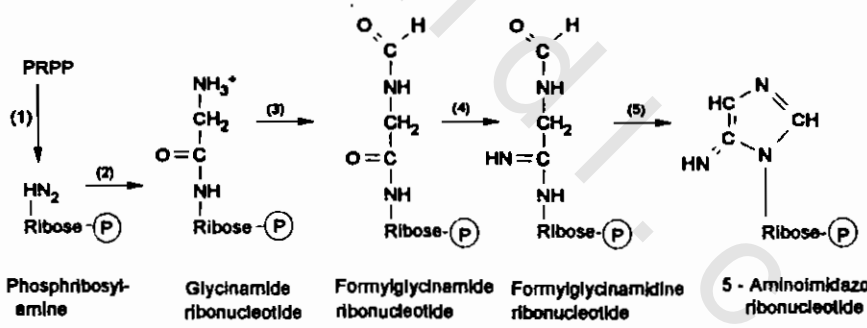
يبدأ البناء الحيوى لنيوكليوتيدات البيورين بالريبوز ٥ ـ فوسفات الذى يُبنى عليه حلقة البيورين فى عشر خطوات. والناتج الأولى لمسار البناء الذى يحتوى على حلقة بيورين كاملة هو إينوسين ـ ٥َ ـ أحادى الفوسفات (IMP) أو حمض الاينوسينيك inosinic acid الذى يتحول بعد ذلك إلى AMP أو GMP.

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

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



فى الخطوة التالية يرتبط جليسين مع فوسفوريبوزيل أمين ويتكون جليسيناميد ريبونيوكليوتيد glycinamide ribonucleotide (شكل ٢١ ـ ٢). يستهلك جزئ ATP فى هذا التفاعل لتكوين رابطة الأميد بين مجموعة الكربوكسيل فى الجليسين ومجموعة الأمينو فى فوسفوريبوزيل أمين. وترتبط مجموعة الأمينو ألفا الطرفية من وحدة الجليسين مع مجموعة الفورمالدهيد المشتقة من ميثيلين رباعى هيدروفولات ويتكون

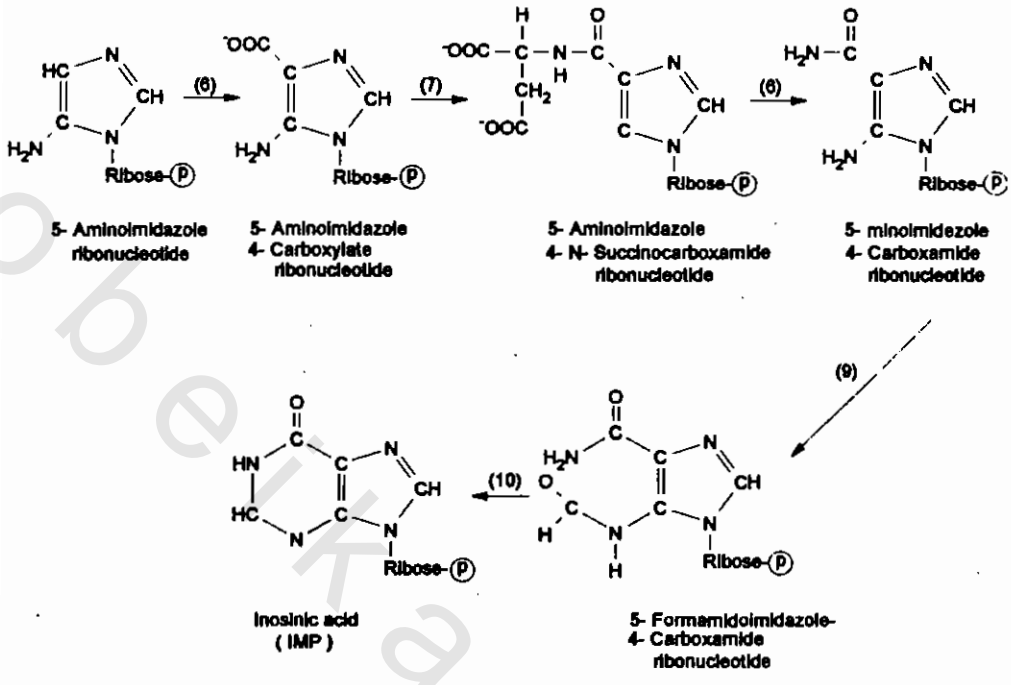


شكل ٢١ ـ ٢

المرحلة الأولى فى البناء الحيوى للبيورين: تكوين ٥ ـ أمينو إيميدازول ريبونيوكليوتيد من PRPP. تشمل هذه المرحلة التفاعلات التالية (١) إستبدال البيروفوسفات بمجموعة أمينو من السلسلة الجانبية للجلوتامين (٢) إضافة جليسين (٣) إضافة مجموعة فورميل (٤) نقل ذرة نتروجين من الجلوتامين و (٥) إزالة جزئ ماء مع تكوين تركيب حلقى.

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

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



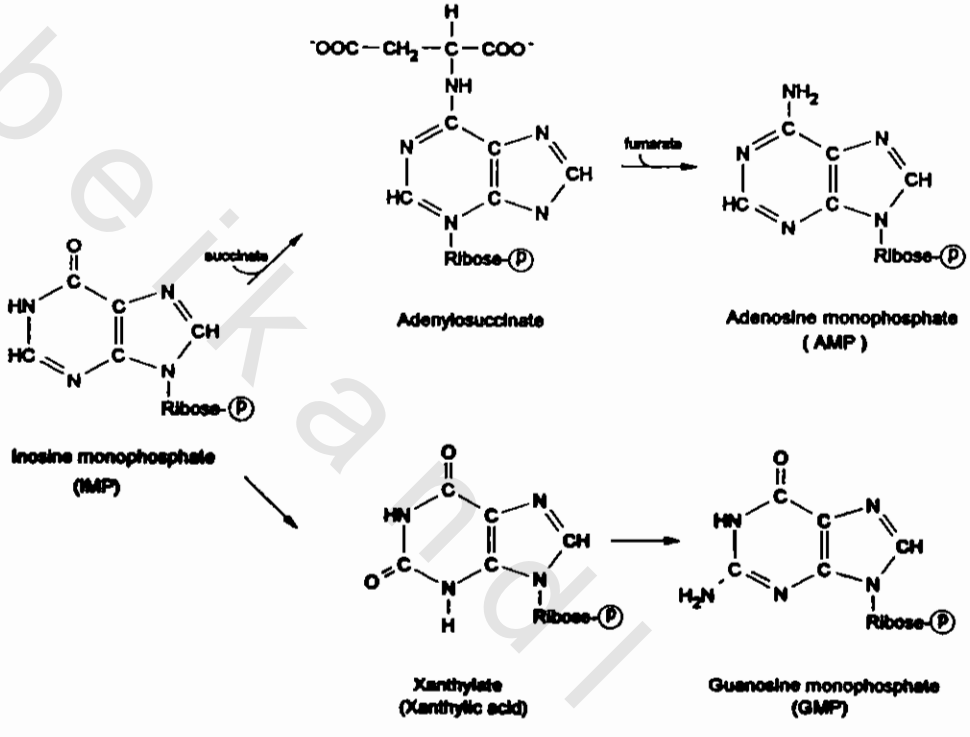
شكل ٢١ ـ ٣

المرحلة الثانية فى البناء الحيوى للبيورين: تكوين إينوسين ٥ ـ أحادى الفوسفات من ٥ ـ أمينو إيميدازول ريبونيوكليوتيد. هذه التفاعلات تشمل (٦) كربكسلة، (٧) إضافة إسبارتات، (٨) إزالة فيومارات، (٩) إضافة مجموعة فورميل و (١٠) إزالة جزئ ماء وتكوين الحلقة السادسية

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

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

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



شكل ٢١ ـ ٤

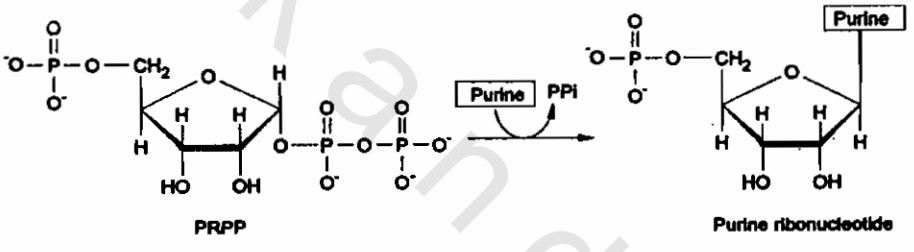
تكوين AMP و GMP من IMP

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

ophosphate (GMP). ويُستهلك فى التفاعل الأخير رابطتان غنيتان بالطاقة حيث يتحلل جزئ ATP إلى AMP وبيروفوسفات ثم تتحلل البيروفوسفات إلى أرثوفوسفات.

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

قواعد البيورين الحرة التى تنتج من تفكك الأحماض النووية والنيوكليوتيدات يمكن إعادة استخدامها ثانية فى بناء النيوكليوتيدات بتفاعل الإسترداد salvage reaction. فى هذا التفاعل تُنقل وحدة ريبوز فوسفات من ٥ ـ فوسفوريبوزيل ـ ١ ـ بيروفوسفات (PRPP) إلى البيورين ويتكون ريبونيوكليوتيد البيورين المقابل purine ribonucleotide.



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

$$\text{Adenine} + \text{PRPP} \rightarrow \text{AMP} + \text{PPi}$$

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

$$\text{Guanine} + \text{PRPP} \rightarrow \text{GMP} + \text{PP}_i$$

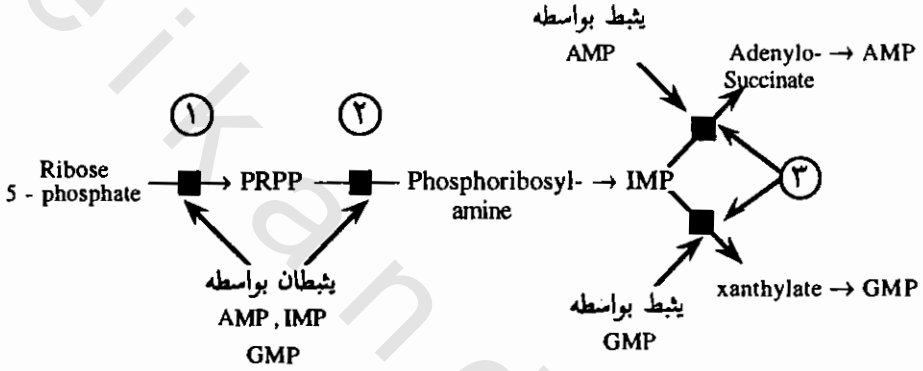
$$\text{Hypoxanthine} + \text{PRPP} \rightarrow \text{IMP} + \text{PP}_i$$

وتفاعل الإسترداد ليس بسيطاً فقط ولكنه أيضا يستهلك طاقة أقل.

البناء الحيوى لنيوكليوتيدات البيورين يُنظم بالتثبيط بالتغذية المرتدة

يتم التحكم فى معدّل بناء نيوكليوتيدات البيورين بالتثبيط بالتغذيه المرتده عند ثلاثة مواضع (شكل ٢١ ـ ٥):

١ ـ التثبيط بالتغذيه المرتده لإنزيم 5-phosphoribosyl-1- pyrophosphate synthetase بواسطة نيوكليوتيدات البيورين يُنظّم مستوى PRPP. فيثبطّ هذا الإنزيم بواسطة AMP و GMP و IMP.



شكل ٢١ ـ ٥

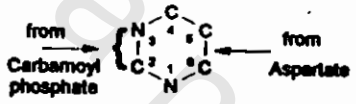
التحكم فى معدّل بناء نيوكليوتيدات البيورين

٢ ـ تحول PRPP إلى فوسفوريبوزيل أمين يمثل نقطة التحكم الأساسية فى البناء الحيوى لنيوكليوتيدات البيورين. فالإنزيم الذى يحفز هذا التحول وهو glutamine PRPP aminotransferase يثبط بواسطة ريبونيوكليوتيدات البيورين المختلفة.

٣ ـ يقوم AMP بتثبيط خطوة تحول IMP إلى أدنيلوسكسينات، وبالمثل يثبط GMP خطوة تحول IMP إلى الزانثيلات، فهذه التفاعلات تمثّل نقط التفرُّع من IMP إلى AMP و GMP.

حلقة البيريميدين تُبنى من الإسبارتات وكاربامويل فوسفات

تشمل نيوكليوتيدات البيريميدين الأساسية سايتيدين ٥َ ـ أحادى الفوسفات cytidine 5′-monophosphate (CMP) أو حمض السايتديليك ويوريدين ٥َ ـ أحادى الفوسفات uridine 5′-monophosphate (UMP) أو حمض اليوريديليك اللذان يحتويان على قواعد البيريميدين pyrimidines سايْتوسين Cytosine ويوراسيل Uracil على التوالى. فى البناء الحيوى لنيوكليوتيدات البيريميدين يتم أولاً بناء حلقة البيريميدين التى ترتبط بالريبوز ٥ ـ فوسفات لتكوّن نيوكليوتيدات البيريميدين. ٥َ ـ فوسفوريبوزيل ـ ١ ـ بيروفوسفات هو أيضا مصدر الريبوز فوسفات. والمواد الأولية لحلقة البيريميدين تشمل الأسبارتات aspartate وكاربامويل فوسفات carbomyl phosphate (شكل ٢١ ـ ٦).



شكل ٢١ ـ ٦

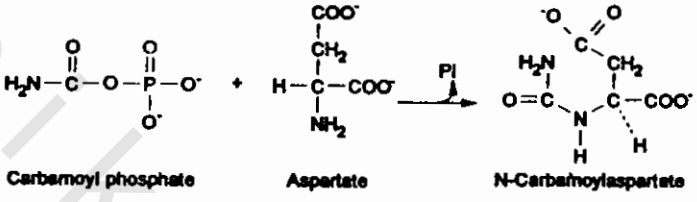
مصدر الذرات فى حلقة البيريميدين: ذرة الكربون رقم ٢ وذرة النتروجين رقم ٣ يُشتقا من كاربامويل فوسفات، بقية الذرات تشتق من الأسبارتات.

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

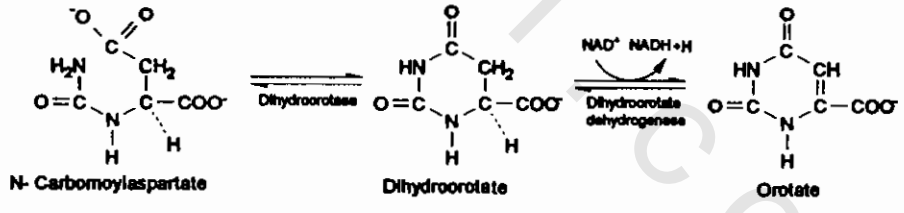
$$\text{Glutamine} + 2\ \text{ATP} + HCO_3^- \longrightarrow$$

$$\text{Carbamoyl phosphate} + 2\ \text{ADP} + P_i + \text{glutamate}$$

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



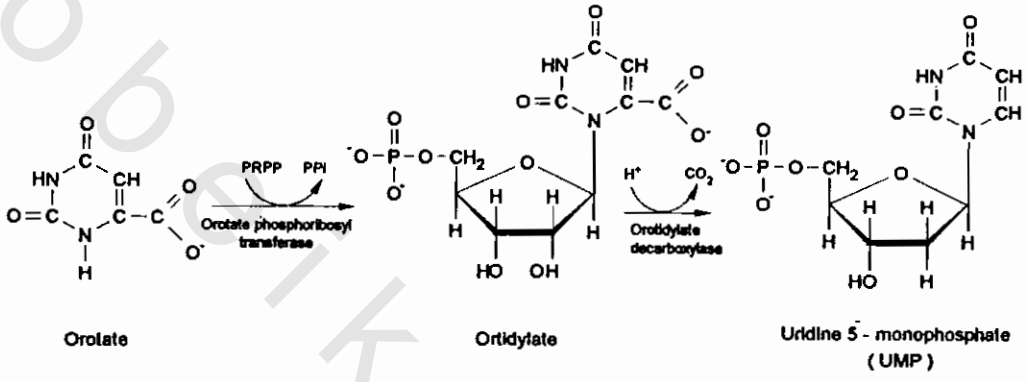
وفى الخطوة التالية يُزال جزئ ماء من كاربامبل أسبارتات ويتكون داى هيدروأوروتات dihydroorotate الذى يحتوى على حلقة بيريميدين، وهذا المركب يتحول بالأكسدة إلى أوروتات orotate .



الأوروتات تتحصل على ريبوزفوسفات من فوسفوريبوزيل بيروفوسفات

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

التفاعل الذى يُحفز بإنزيم ortidylate pyrophosphorylase يُدفع إلى الأمام بتحلل البيروفوسفات. ثم تنزع مجموعة الكربوكسيل من أورتيديلات ويتكون يوريدين ٥ ـ أحادى الفوسفات أو اليوريديلات uridylate وهو نيوكليوتيد البيريميدين الأساسى.



البناء الحيوى للنيوكليوسيدات ثنائية وثلاثية الفوسفات

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

$$UMP + ATP \rightleftharpoons UDP + ADP$$

ونيوكليوسيدات الأدنين AMP و ADP و ATP تتحول داخليا بواسطة إنزيم Adenylate Kinase، وثابت الإتزان لهذا التفاعل يقترب من الواحد.

$$AMP + ATP \rightleftharpoons ADP + ADP$$

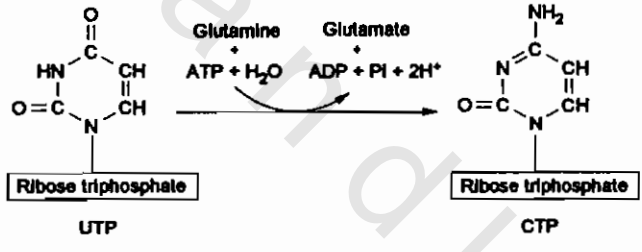
أما التحولات الداخلية بين النيوكليوسيدات ثنائية الفوسفات والنيوكليوسيدات ثلاثية

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

$$UDP + ATP \rightleftharpoons UTP + ADP$$

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

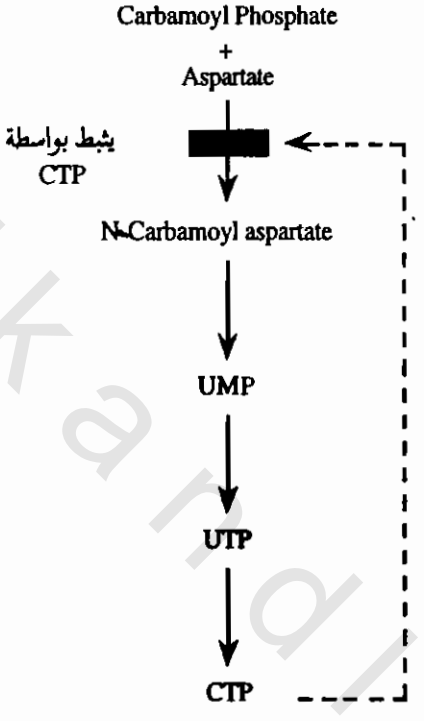
سايتيدين ثلاثى الفوسفات CTP وهو نيوكليوتيد البيريميدين الآخر يتكون من اليوريدين ثلاثى الفوسفات UTP بتفاعل أمينة amination، حيث تستبدل ذرة الأكسجين على ذرة الكربون رقم ٤ بمجموعة أمينو. وفى الثدييات تُشتق مجموعة الأمينو من السلسلة الطرفية للجلوتامين بينما تستخدم NH_4^+ كمصدر لمجموعة الأمينو فى بكتريا القولون،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



البناء الحيوى لنيوكليوتيدات البيريميدين يُنظم بالتثبيط بالتغذية المرتدة

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

حيث يُؤدى إلى زيادة قابلية الإنزيم للمواد الخاضعة دون تغيير للسرعة القصوى. بالإضافة إلى ذلك فإن ATP و CTP يتنافسان على المركز التنظيمى فى الإنزيم، فيتم إحلال ATP بـ CTP من المركز التنظيمى عند إرتفاع مستوى ATP.



شكل ٢١ ـ ٧

تنظيم البناء الحيوى لنيوكليوتيدات البيريميدين

ترجع الأهمية البيولوجية لتنشيط إنزيم ATCase بواسطة ATP إلى أمرين. الأول أنه يعمل على تساوى معدَّل تكوين نيوكليوتيدات البيورين والبيريميدين، فتكوين كميات متساوية من هذين النوعين من النيوكليوتيدات يكون ضرورياً لبناء الأحماض النووية. وثانيا فإن التنشيط بواسطة ATP يُمثِّل إشارة إلى توفُّره كمادة خاضة لبعض تفاعلات البناء لقواعد البيريميدين مثل بناء كارباميل فوسفات وفسفرة UMP وتحوله إلى UTP.

دى أوكسى ريبونيوكليوتيد تتكون بإختزال الريبونيوكليوتيدات ثنائية الفوسفات

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

$$\text{Ribonucleoside diphosphate} + NADPH + H^+ \longrightarrow \text{deoxyribonucleoside diphosphate} + NADP^+ + H_2O$$

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

$$ADP + NADPH + H^+ \rightarrow dADP + NADP^+ + H_2O$$

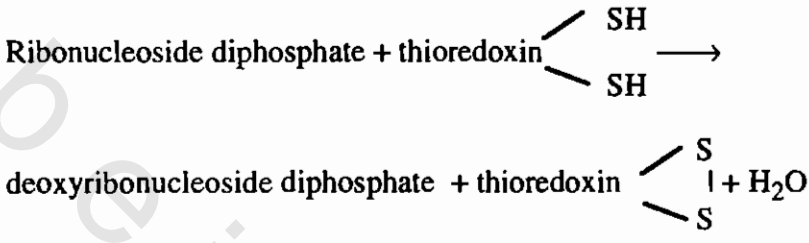
$$GDP + NADPH + H^+ \rightarrow dGDP + NADP^+ + H_2O$$

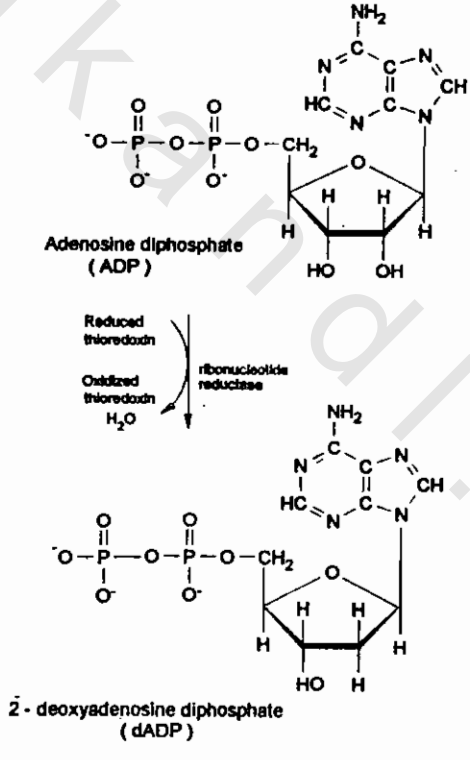
إختزال وحدة الريبوز إلى ٢ - دى أوكسى ريبوز لا يتم بإنتقال الهيدروجين من NADPH مباشرة إلى وحدة الريبوز، ولكن يتم الإنتقال خلال مركب وسيط وهو بروتين يدعى ثيوريدوكسين thioredoxin الذى يحتوى على مجمـوعتين سلفهيدريل (-SH) تقوم بحمل ذرات الهيدروجين من NADPH إلى الريبونيوكليوسيدات ثنائية الفوسفات. فتختزل أولاً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

$$\text{Thioredoxin}\begin{matrix}S\\|\\S\end{matrix} + NADPH + H^+ \rightarrow \text{thioredoxin}\begin{matrix}SH\\ \\SH\end{matrix} + NADP^+$$

obeikandl.com

ثُم تُستخدم الصورة المختزلة للثيوريدوكسين فى إختزال الريبونيوكليوسيدات ثنائية الفوسفات ribonucleoside diphosphate إلى دى أوكسى ريبونيوكليوسيدات ثنائية الفوسفات deoxyribonucleoside diphosphate تحت حفز إنزيم ribonucleotide reductase (شكل ٢١ ـ ٨).





شكل ٢١ ـ ٨

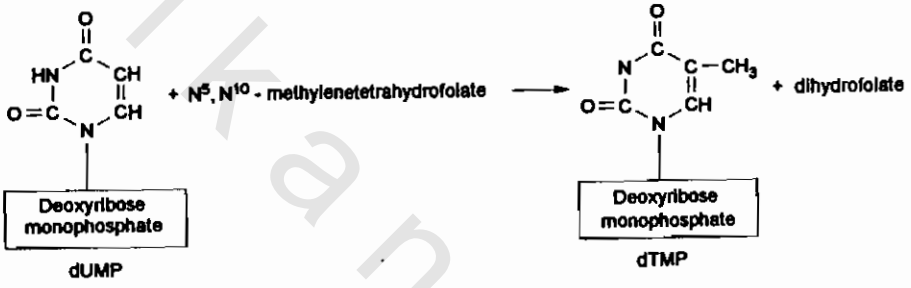
تحويل ADP إلى dADP. النيوكليوسيدات ثنائية الفوسفات الأخرى تتحول إلى صورة دى أوكسى بنفس الطريقة

دى أوكسى ثيميديلات يتكون بمثيلة دى أوكسى يوريديلات

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

ويتكون دى أوكسى ثايميدين أحادى الفوسفات dTMP بميثلة methylation دى أوكسى يوريدين أحادى الفوسفات dUMP تحت حفز إنزيم thymidylate synthetase. N^5-N^{10}- ميثيلين رباعى هيدروفولات N^5, N^{10} - methylenetetra hydrofolate هو مانح مجموعة الميثايل الذى يتحول فى هذا التفاعل إلى ثنائى هيدروفولات di-hydrofolate.

dUMP　　　　dTMP



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

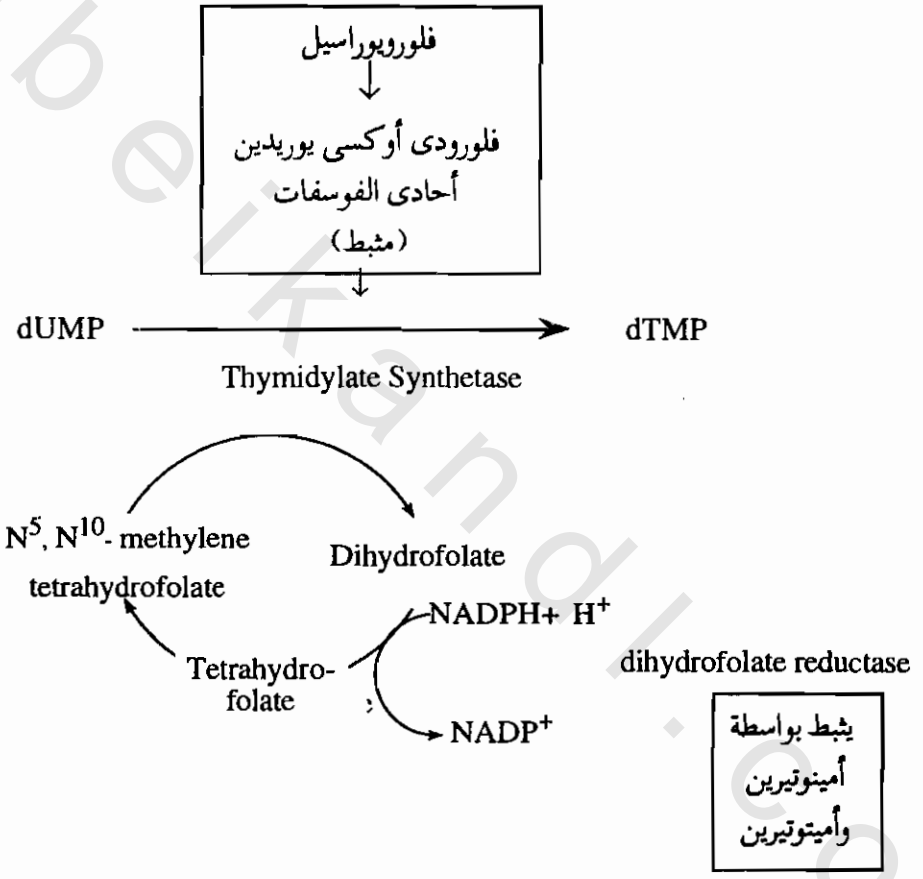
$$\text{Dihydrofolate} + \text{NADPH} + H^+ \rightarrow \text{tetrahydrofolate} + \text{NADP}^+$$

بعض مثبطات البناء الحيوى لـ دى أوكسى ثايميديلات تُستخدم كعقاقير مضادة للسرطان

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

obeikandl.com

المستهدفة فى هذا المجال. فلورويوراسيل fluorouracil وهو أحد العقاقير المضادة للسرطان يتحول فى الخلايا إلى فلورو دى أكسى يوريديلات (F-Fluorodeoxyuridylate dUMP)، وهذا المركب الذى يماثل فى تركيبه دى أوكسى يوريديلات deoxyuridy-late (dUMP) يقوم بتثبيط إنزيم thymidylate synthetase تثبيطاً غير عكسياً بارتباطه بالمركز النشط للإنزيم بدلا من المادة الخاضعة dUMP.



شكل ٢١ ـ ٩

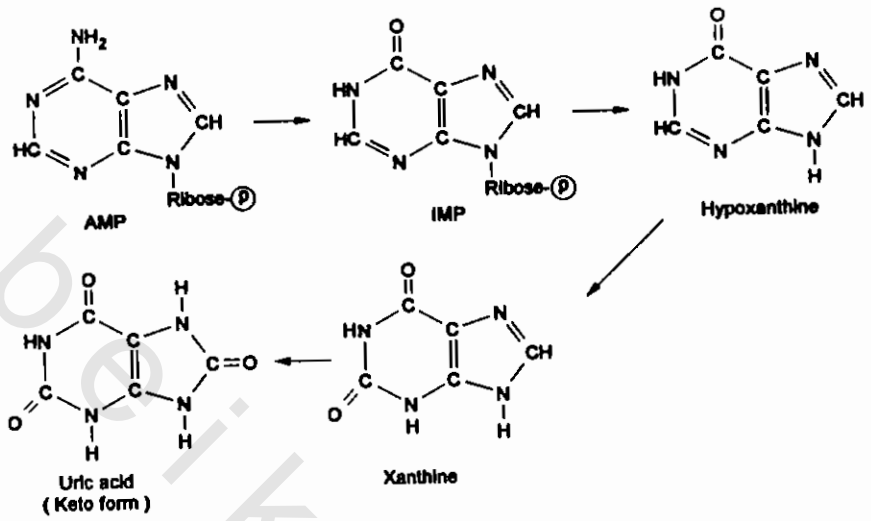
إنزيمى thymidylate synthetase و dihydoufolate reductase هى الإنزيمات المستهدفة فى العلاج الكيميائى للسرطان يقوم فلورودى أوكسى يوريدين أحادى الفوسفات يتثبط تفاعل مثله dUMP. أمينوتيرين وأميتوتيرين وهى مناظرات لثنائى هيدروفولات تمنع توليد رباعى هيدروفولات.

ويمكن أيضا وقف تكوين دى أوكسى ثايميديلات بتثبيط توليد رباعى هيدروفولات (شكل ٢١ ـ ٩). فبعض المركبات المناظرة لثنائى هيدروفولات مثل أمينوتيرين aminopterin وأميثوتيرين amethopterin تعتبر مثبطات تنافسية لإنزيم dihydrofolate reductase . ويعتبر مركب أمينو تيرين عقاراً مفيداً فى علاج سرطان الدم الحاد acute leukemia وسرطان المشيمة choriocarcinoma .

البيورينات تتفكك إلى حمض اليوريك فى الإنسان

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

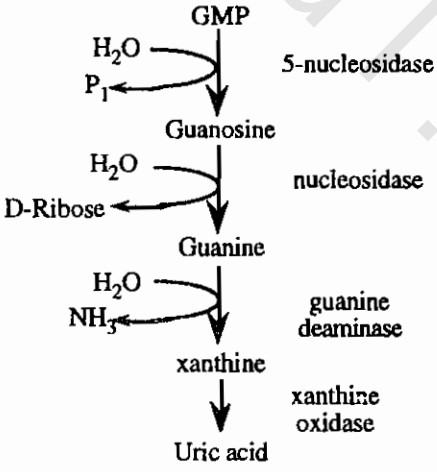
يشتمل مسار تفكك الأدينوزين أحادى الفوسفات AMP (شكل ٢١ ـ ١٠) على تفاعلات إضافية، فتزال مجموعة الأمينو أولاً من AMP تحت حفز إنزيم adenylate deaminase ويتكون إينوسين أحادى الفوسفات IMP . والتفاعلات التالية التى تؤدى إلى تكوين قاعدة الهيبوزانثين hypoxanthine الحرة تتبع النمط العام السابق ذكره. فى الخطوة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



شكل ٢١ ـ ١٠

تفكك الأدينوزين أحادى الفوسفات AMP إلى حمض اليوريك

الأيض الهدمى للجوانوزين أحادى الفوسفات GMP ينتج أيضا حمض اليوريك (شكل ٢١ ـ ١١). ففى الخطوة الأولى يتميؤ GMP إلى النيوكليوسيد المقابل وهو



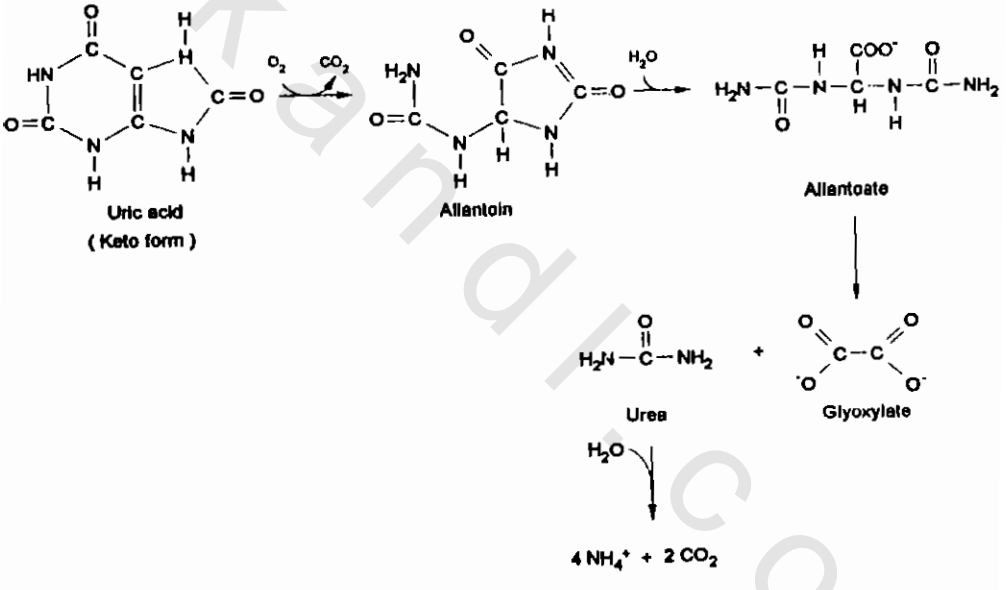
شكل ٢١ ـ ١١

مسار تفكك الجوانوزين أحادى الفوسفات إلى حمض اليوريك

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

البيورينات تتفكك إلى مدى أبعد من حمض اليوريك فى بعض الكائنات

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



شكل (٢١ ـ ١٢)

تفكيك اليورات إلى NH_4^+ و CO_2. هذه التفاعلات تحفز بواسطة (١) Uricase، (٢) Allantoinase، (٣) Allantoicase و (٤) Urease

أما طائفة الأسماك كاملة العظام تفرز ألونتوات allantoate الذى يتكون من تميؤ

اللونتوين. تفكك البيورينات يستمر أكثر من ذلك فى البرمائيات ومعظم الأسماك، فيتفكك الونتوات إلى يوريا والجلايكسيلات glyoxylate. وأخيرا فإن بعض اللافقاريات البحرية تحلل اليوريا إلى NH_4^+ و CO_2.

الإنتاج الزائد لحمض اليوريك (اليورات) يسبب مرض النقرس فى الإنسان

النقرس مرض يؤثر على المفاصل ويؤدى إلى التهابها، والخصائص المميزة للنقرس هو زيادة مستوى حمض اليوريك فى الدم. ويرجع التهاب المفاصل إلى ترسيب بللورات من يورات الصوديوم فيها، ويمكن أن تنشأ أمراض الكلية أيضا نتيجة لترسيب بللورات يورات الصوديوم فى هذا العضو.

والأسباب البيوكيميائية فى معظم حالات النقرس لم تحدد بعد، ويظهر أن النقرس هو تعبير عن أخطاء وراثية فى الأيض التى تؤدى إلى زيادة فى إنتاج حمض اليوريك (اليورات). ويرجع المرض فى بعض الأشخاص إلى نقص جزئى فى إنزيم hypoxan-thine-guanine phosphoribosyl transferase الذى يقوم ببناء IMP و GMP بمسار الإسترداد.

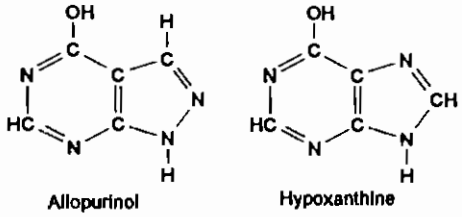
Hypoxanthine + PRPP —| |→ IMP + PPi

(أو Guanine) (أو GMP)

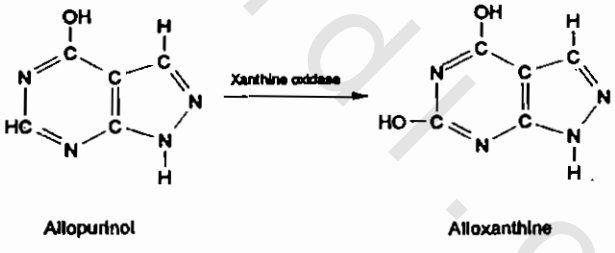
فالنقص فى هذا الإنزيم يؤدى إلى إنخفاض تكوين GMP و IMP بمسار الإسترداد وزيادة مستوى PRPP الذى يؤدى إلى زيادة ملحوظة فى بناء البيورينات بالمسار الجديد. وقد يشاهد فى بعض مرضى النقرس زيادة ملحوظة فى مستوى إنزيم phosphoribosyl phyrophosphate synthetase حيث يفتقد الإنزيم فى هذه الحالة إلى خاصية التحكم الألوستيرى، ويؤدى ذلك إلى زيادة فى إنتاج PRPP الذى يُعجِّل بدوره من البناء الجديد للبيورينات.

يُستخدم مركب ألوبيورينول allopurinol وهو أحد مشابهات الهيبوزانثين فى معالجة

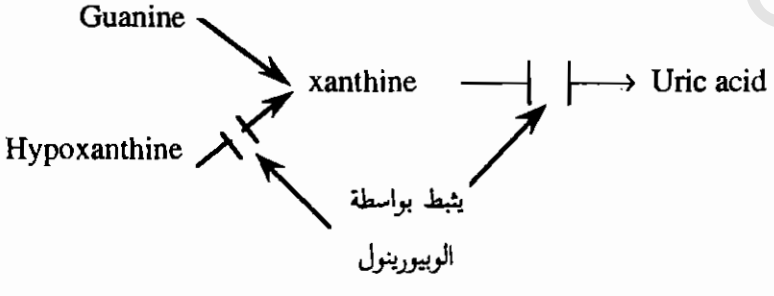
obeikandi.com



مرض النقرس. فهذا المركب يعمل أولاً كمادة خاضعة لإنزيم xanthine oxidase ثم يتحول إلى مثبط لهذا الإنزيم. فيقوم الإنزيم بتحويل الوبيورينول إلى المشتق الهيدروكسيلى ألوزانثين alloxanthine الذى يظل مرتبطا بالمركز النشط للإنزيم. وذرة المولبدينم فى إنزيم xanthine oxidase تحتفظ بحالة الأكسدة + ٤ نتيجة لإرتباطها بألوزانثين بدلا من رجوعها إلى حالة الأكسدة + ٦ التى تحدث فى دورة الحفز العادية للإنزيم. والتثبيط بألوبيورينول هو مثال للتثبيط الذاتى sulcide inhibition، حيث يقوم الإنزيم بتحويل مركب معين إلى مثبط فعّال يقوم مباشرة بتثبيط الإنزيم.



وينخفض تكوين حمض اليوريك من الهيبوزانثين والزانثين مباشرة بعد تعاطى ألُوبيورينول.



ويكون نتيجة لذلك إرتفاع مستوى الهيبوزانثين والزانثين فى السيرم بعد تعاطى الوبيورينول، بينما ينخفض مستوى اليورات ويزال تبعا لذلك حصوات حمض اليوريك. ويعتمد الفعل التثبيطى للألوبيورينول على تفاعله مع PRPP لتكوين الريبونيوكليوتيد، فمستوى PRPP وهى المادة الخاضعة المحددة لمعدّل بناء البيوريتات بمسار البناء الجديد ينخفض لإستخدامه فى عملية البناء بمسار الإسترداد، وبذلك ينخفض معدّل تكوين البيورينات بصورة عامة.

obeikandl.com

المراجـــع

Benkovic, S. J.: On the Mechanism of Action of Folate and Biopterin - Requring Enzymes. Ann. Rev. Biochem. 49 : 227 - 251 (1980).

Blakley, R. L.: The Biochemistry of Folic Acid and Related Pterdines, North - Holland, 1969.

Conn, E. E., P. K. Stumpf, G. Breuning, and R. H. Doi: Outlines of Biochemistry, (5 th ed.), John Wiley & Sons, New York, 1987.

Elliott, K., and d. W. Fitzsimons (eds.): Purine and Pyrimidine Metabolism. Ciba Foundation Symposium, 48 (1977).

Henderson, J. F., and A. R. P. Paterson: Nucleotide Metabolism: An Introduction. Academic Press, 1977.

Jones M. E.: Pyrimidine Nucleotide Biosynthesis in Animals: Genes, Enzymes and Regulation of UMP Biosynthesis. Ann. Rev. Biochem. 49 : 253 - 279 (1980).

Kelley, W. N., and I. M. Weiner (eds.): Uric Acid. Springer Verlage, 1978.

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

Murray, A. W.: "The biological Significance of Purine Salvage," Ann. Rev. Biochem., 50 : 811 - 826 (1972).

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

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

strayer, L.: Biochemistry, 2nd ed., Freeman, San francisco, 1981.

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

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

obeikandl.com

تمارين

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

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

٣ ـ ماهو المتفاعل المنشّط فى البناء الحيوى للمركبات التالية:

(أ) Phosphoribosylamine

(ب) Carbamoylaspartete

(جـ) Orotidylate من Orotate

(د) Nicotinate ribonucleotide

(هـ) Phosphoribosyl anthranilate

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

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

(أ) N^5, N^{10} - methenyl FH_4

(ب) Glycine

(جـ) Aspartate

(د) Glutamin

obeikandl.com

٦ ـ وضح الموضع (أو المواضع) فى حلقة البيورين الذى يصبح معلما بالنظير أثناء عملية البناء فى الخلايا التى تتعرض إلى:

(أ) ^{15}N - Aspartate

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

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

٧ ـ حدد الموضع (أو المواضع) فى حلقة البيريميدين لـ UMP الذى يصبح معلما بالنظير أثناء عملية البناء فى الخلايا التى تتعرض إلى:

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

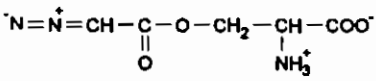
(ب) ^{15}N - Aspartate

(جـ) ^{3}H - Oxaloacetate (معلمة فى كل ذرات الهيدروجين)

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

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

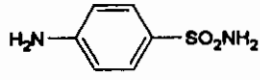
١٠ ـ يُثبط إنزيم amidotransferase بواسطة المضاد الحيوى (O-diazoacetyl- L- serine) azaserine الذى يماثل الجلوتامين.



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

١١ ـ ما هى تفاعلات البناء الأساسية التى تستخدم PRPP .

١٢ ـ يثبط النمو البكتيرى بواسطة سلفانيلاميد sulfanilamide وعقاقير السلفا المشابهة



Sulfanilamide

حيث يحدث تراكم لـ 5-aminoimidazol - 4 - carboxamide ribonucleo-tide . هذا التثبط يُعكس (يرتد) بإضافة P-aminobenzoate

اقترح ميكانيكية للتأثير التثبيطى للسلفانيلاميد .

obeikandl.com