



الكيمياء الحيوية

Biochemistry

16

2016/11/14

4

د. رويدة أبو سمرة

65

24

البروتينات Proteins

كيمياء البروتينات

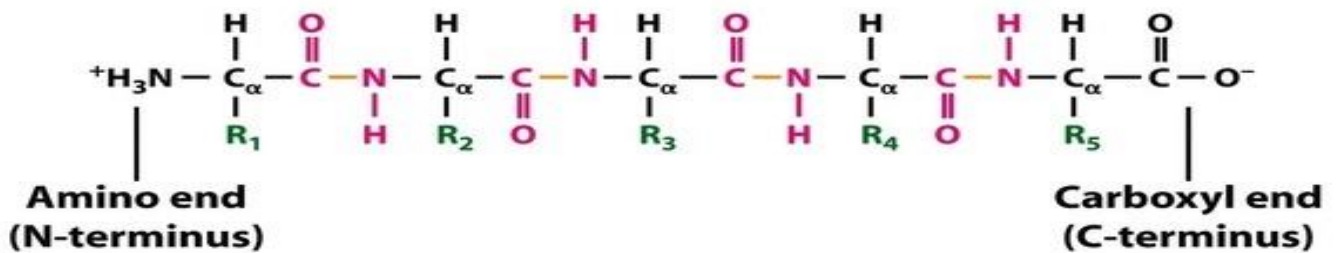
البروتينات جزيئات ضخمة تتألف من أكثر من 100 ثمالة حمض أميني توجد على شكل بني، تتواجد في جميع الكائنات الحية وتشكل من 55-60٪ من مكونات الجسم الحي اي من مجموع الجزيئات الضخمة Macromolecules مثل السكريات والدهنيات.

تتألف من سلسلة ببتيدية واحدة او أكثر حسب بنيتها ووظيفتها .

لكل سلسلة بروتينية :

• نهاية أمينية حرة NH_3^+

• نهاية كربوكسيلية حرة COO^-



ملاحظة: يوضع الحمض الأميني ذو النهاية الأمينية الحرة على اليسار دائماً و يأخذ رقم 1 و يليه الحمض الأميني الذي يأخذ الرقم 2 و هكذا..

التصنيف

تصنف البروتينات حسب بعض خصائصها كذوبانيتها أو شكلها أو وظيفتها الحيوية أو بنيتها ثلاثية الأبعاد .

1. التصنيف حسب ذوبانيتها في المحاليل الملحية المائية¹ وتصنف حسب ذلك إلى:

الالبومينات

- تذوب في الماء والمحاليل الملحية
- توجد في مصل الدم وبياض البيض
- لها دور رئيسي في الحفاظ على الضغط الحثلي للدم وحمل (نقل) الشحوم والسكريات وشوارد المعادن التي لا تتحلل في الدم
- مثال: البومين مصل الدم

الغلوبولينات

- تذوب بصورة ضعيفة بالماء لان لها وزن جزيئي مرتفع ولكن تذوب بالمحاليل الملحية.
- لا تحتوي على حموض أمينية مميزة
- توجد في بياض البيض وبلازما الدم
- لها ثلاثة أنواع ألفا وبيتا وغاما

البروتامينات

- تذوب في الماء وهيدروكسيد الامونيوم
- تحتوي وفرة من الأرجنين واللايسين (حموض أمينية قاعدية) بالتالي لها خواص قاعدية.
- توجد متحدة مع الحموض النووية
- لها دور في نقل الصفات الوراثية

الهستونات

- تذوب في المحاليل الملحية
- غنية باللايزين والهستيدين (حموض أمينية قاعدية)
- خواصها القلوية ضعيفة
- توجد في النوى الخلوية وفي الغدد العرقية وفي بروتينات الكريات الحمراء

الغلوتيلينات

- لا تذوب في جميع المحاليل المذكورة اعلاه ولكنها تذوب في الحموض والأسس الضعيفة
- توجد في الأنسجة النباتية
- تكثر في الطحين
- مثال: الغلوتين في الطحين.

البرولامينات

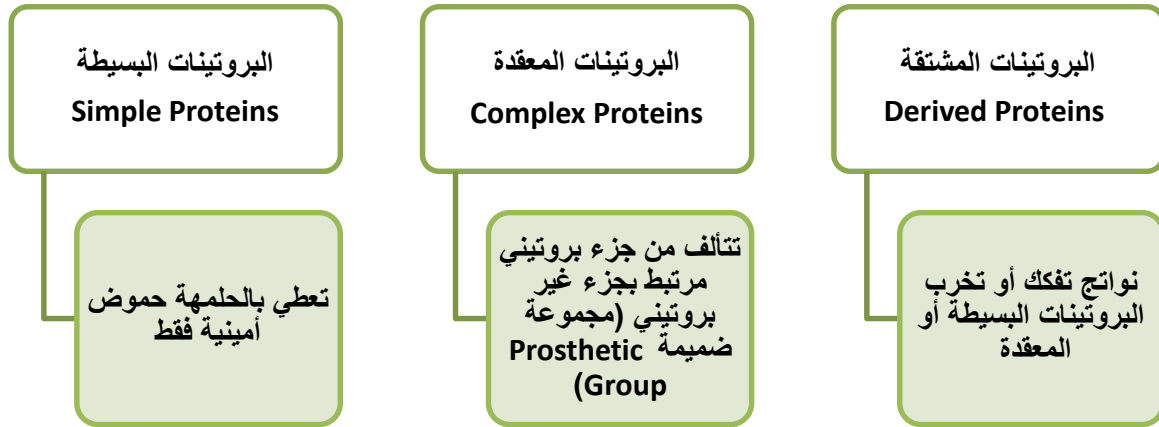
- لا تذوب في الماء ولا في المحاليل الملحية، وإنما تذوب في الكحولات
- غنية بالغلوتاميك اسيد والبرولين
- وهي بروتينات نباتية

¹ أصبح هذا النظام محدود الاستخدام في الكيمياء الحيوية السريرية. ملاحظة: المخطط هو ملخص لما ورد في الكتاب عن البروتينات البسيطة، و هو كافي للدراسة.

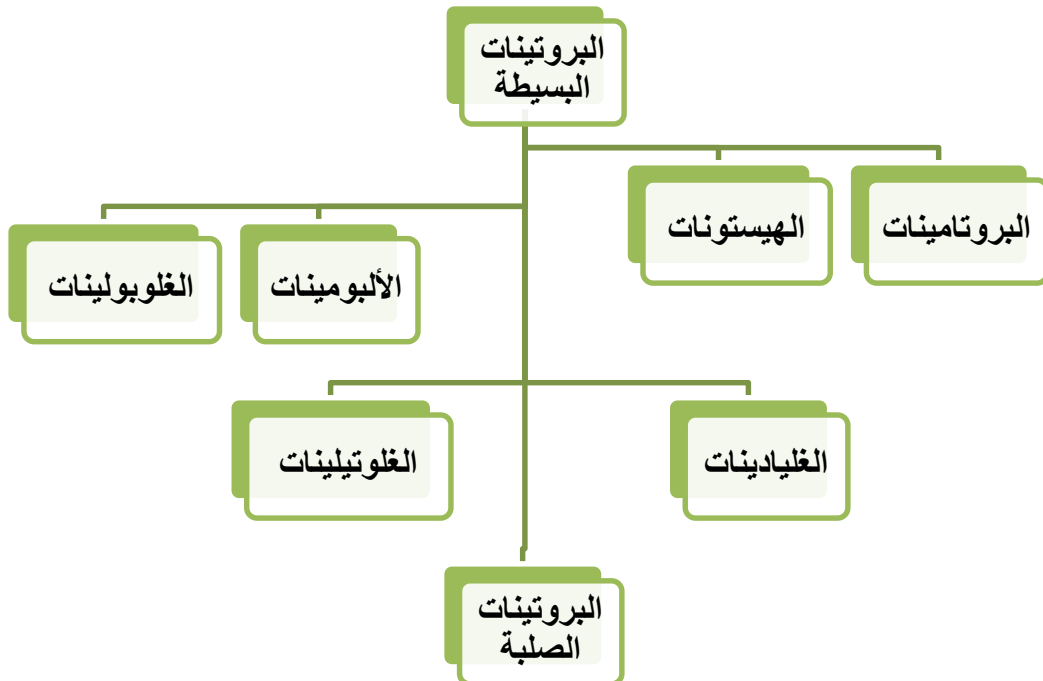
DNA CLINICAL

يُعتبر البروتامين سلفات (Protamine Sulfate) معاكس لعمل الهيبارين في العضوية، يستخدم أثناء العمليات الجراحية و لا سيما جراحة القلب.
يرتبط البروتامين بالزنك و الأنسولين ليشكل أنسولينات الزنك البروتامينية (NPH) التي تحقن تحت الجلد لمعالجة مرضى السكري.

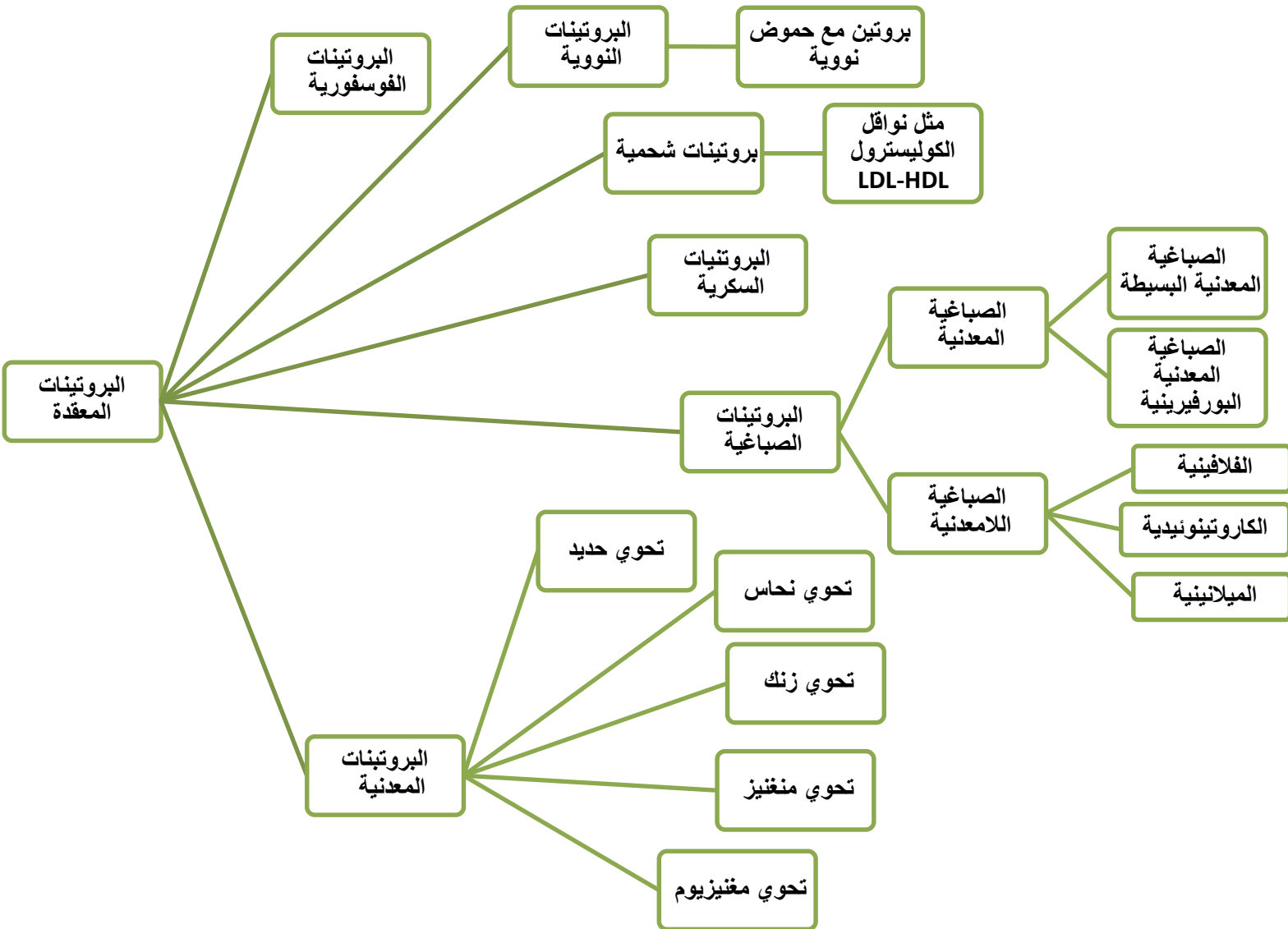
1. التصنيف تبعاً للتركيب :



بروتينات بسيطة Simple proteins



بروتينات معقدة complex proteins



ملاحظة: طلبت الدكتورة دراسة أصناف البروتينات من الكتاب كما يلي:

معرفة أصناف البروتينات كتعداد (المخططين السابقين)

و معرفة خصائص كل صنف مع مثال عليه

البروتينات البسيطة: الجدول في الصفحة الثانية من المحاضرة كافي

البروتينات المعقدة: طلبت دراسة و البروتينات السكرية + البروتينات الصباغية + البروتينات المعدنية بالتفصيل من الكتاب، أما

بقية البروتينات المعقدة سيتم وضعها بشكل بسيط كما في السلايدات.

البروتينات السكرية والسكريات البروتينية

تتكون البروتينات السكرية glycoproteins من لب من البروتين ترتبط به سلاسل من قلائل السكريد (الجليكان glycan) ارتباطاً تساهمياً. أما السكريات البروتينية (أو البروتيوغليكانات proteoglycans) فهي معقدات من الغليكوزأمينوغليكانات (راجع ص 79-81) والبروتين. ترتبط السكريات بالبروتين في البروتينات السكرية برابطة غليكوزيدية أكسجينية O-glycosidic، وتكون مع المجموعة الهيدروكسيلية للسيرين أو الثريونين أو هيدروكسي البرولين أو هيدروكسي الليزين، أو برابطة غليكوزيدية أميدية N-glycosidic بين المجموعة الأميدية للأسباراجين و N-أسيتيل الغلوكوزامين. أما في السكريات البروتينية فيكون الارتباط بين مجموعة الهيدروكسيل في السيرين وبين سكر الزيلوز xylose الموجود في ثلاثي السكر أيد: غالاكتوز-غالاكتوز-زيلوز. (يوضح الجدول 2-9 أهم الفروق بين السكريات الموجودة في كل من البروتينات السكرية والسكريات البروتينية).

الجدول 2-9: أهم الاختلافات بين السكريات الموجودة في كل من البروتينات السكرية والسكريات البروتينية.

الصفة	في البروتينات السكرية	في السكريات البروتينية
طول السلسلة	قصيرة عادة (2-10 ثلثات)	طويلة جداً
التفرع	متفرعة غالباً	خطية غالباً
الشحنة	قد تكون سالبة وقد لا تكون	دائماً سالبة
نسبة السكر إلى البروتين	صغيرة	كبيرة
أهم السكريات	غالاكتوز، غلوكوز، مانوز، فوكوز، N-أسيتيل حمض الثورامينيك، N-أسيتيل غالاكتوزامين، N-أسيتيل غلوكوزامين، زيلوز.	حمض الهيالورونيك، سلفات الكوندرويتين، سلفات الكيراتان I و II، سلفات الترماتان، الهيبارين، سلفات الهيباران.

الجدول 3-9: بعض وظائف البروتينات السكرية.

الوظيفة	البروتين السكري
جزء بنيوي	الكولاجين، الفيبيرلين، الفيبرونكتين
مزلق وواق	الموسينات mucins
جزء ناقل	الترانسفيرين، السيرولوبلازمين
جزء مناعي	الأضداد، مستضدات التوافق النسيجي
هرمونات	موجبة الغدة التناسلية المشيمائية، الهرمون المنبه للدرق TSH
إنزيمات	عديدة (مثال: الفسفاتاز القلوية)
موضع تعرف	تسهم في التأثيرات الخلوية-الخلوية
للاارتباطات الخلوية	(كالنطفة والنبیضة) وتأثيرات الخلايا مع الفيروسات والجراثيم والهرمونات
مضاد تجمد	بعض بروتينات البلازما لسد الماء البارد

توجد البروتينات السكرية في معظم الكائنات الحية، بدءاً من الجراثيم وانتهاءً بالإنسان. وتحتوي العديد من الفيروسات أيضاً بروتينات سكرية درس بعضها بشكل موسع لأنها مناسبة جداً لدراسات التحليل الحيوي. والعديد من البروتينات التي تخدم وظائف متنوعة هي بروتينات سكرية (الجدول 3-9) يتراوح محتواها من السكريات بين 1% وما يربو عن 85% من وزنها.

إذا استثنينا الألبومين، فإن كل

بروتينات البلازما في الإنسان هي بروتينات سكرية. وتدخل في العديد من بروتينات الأغشية الخلوية (الفصل 7) كميات معقولة من السكريات. كما أن العديد من مواد الزمر (الفصائل) الدموية بروتينات سكرية، بينما يكون بعضها الآخر بشكل شحميات سكرية سفنغولية. وبعض الهرمونات (كموجبة الغدة التناسلية المشيمائية) بروتينات سكرية أيضاً.

يوماً بعد يوم، تترسخ القنعة بأن السرطان اضطراب ناجم عن تنظيم جيئي شاذ، وأنظع ما فيه هي النقائل metastases، أي أن ترك الخلايا السرطانية النسيج الذي نشأت فيه (الثدي مثلاً)، وتهاجر عبر الدوران إلى مواضع بعيدة في الجسم (الدماغ مثلاً) حيث تنمو هناك بشكل شاذ يتسبب بنتائج كارثية على الشخص المصاب.

ويعتقد الكثير من الباحثين في مجال السرطان أن التغير في بنية البروتينات السكرية والسكريات المقترنة الأخرى على سطح الخلايا السرطانية يلعب الدور الأهم في ظاهرة النقائل هذه. لقد أجريت العديد من الدراسات لتحديد الدور الدقيق الذي تلعبه السلاسل قليلة السكر في وظيفة البروتينات السكرية. وفيما يلي نتائج بعض هذه الدراسات (بعض هذه الوظائف مثبت، وما يزال بعضها الآخر قيد التحري):

- تعديل الخصائص الفيزيائية والكيميائية (الذوبان، اللزوجة، الشحنة، التنايؤ، التمسح، مواضع ارتباط الجراثيم والفيروسات) والحماية من الحل البروتيني (من داخل الخلية وخارجها)
- التأثير في المعالجة الحادة للبروتين لطلائع البروتينات عند تحوّلها إلى نواتج أصغر

- تدخلها في الفعالية البيولوجية (مثال: موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية)
- التأثير في انغراز البروتينات ضمن الأغشية وهجرتها ضمن الخلية وتوزيعها وإفرازها، وإمكانية التأثير في مواقع نقائل الخلايا السرطانية
- التأثير في التخلق الجنيني والتطور والتميز.

البروتينات الصباغية

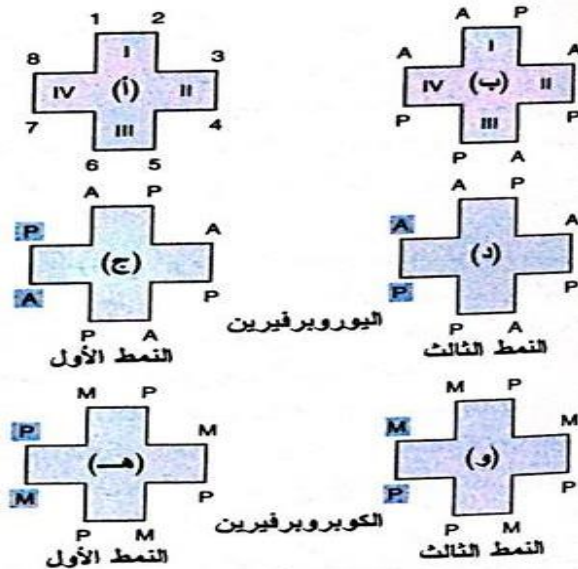
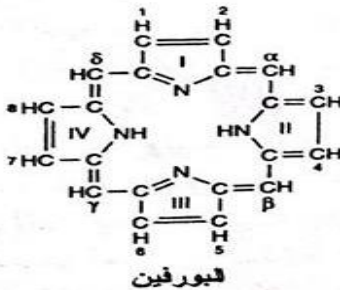
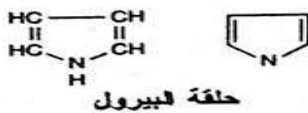
وهي بروتينات تحوي مجموعةً ضميميةً صباغيةً (ملونة). قد تحتوي على المعدن (البروتينات الصباغية المعدنية metallochromoproteins) أو لا (البروتينات الصباغية غير المعدنية non-metallochromoproteins).

البروتينات الصباغية المعدنية

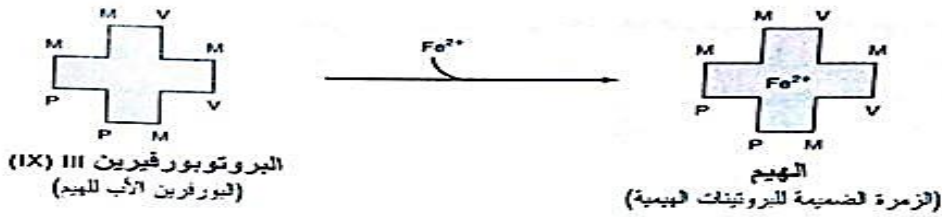
- وهي إما بسيطة simple أو بروتينات بورفيرينية معدنية metalloporphyrinoproteins: البروتينات الصباغية المعدنية البسيطة: وتشمل بعض البروتينات المعدنية (انظر لاحقاً)، فبعض البروتينات الحاوية للحديد (الفيريتين والهيموسيدرين) ماثلة للون البني وتلك الحاوية للنحاس مختصةً أو مزرقة. أما البروتينات الحاوية للزنك أو المغنيزيوم أو المنغنيز فلا لون لها.

- البروتينات البورفيرينية المعدنية: وهي البروتينات ذات المجموعة الضميمية المكونة من نواة البورفيرين porphyrin المرتبطة بأحد المعادن. والبورفيرينات porphyrins هي مشتقات للبورفين porphin الذي يتشكل من أربع حلقات بيرول pyrrole مرتبطة بأربعة جسور من الميثينيل (=CH-) methenyl، وتسمى أيضاً الميثين، الشكل 7-9). تُعطى حلقات البيرول الأرقام الرومانية I و II و III و IV، أما جسور الميثينيل فترقم بالأحرف اليونانية ألفا وبيتا وغاما ودلتا، وأما ذرات الكربون الخارجية من حلقات البيرول فتعطى الأرقام العربية من 1 إلى 8.

تختلف البورفيرينات الموجودة في الطبيعة فيما بينها بالسلاسل الجانبية (المتبادلات) المختلفة التي تحمل ذرات الهيدروجين الثمان المرقمة في نواة البورفين (الشكل 7-9). وقد اقترح فيشر Fischer صيغة مختصرة لتبسيط عرض هذه المتبادلات تُحذف فيها الجسور الميثينيلية وتظهر فيها كل حلقة بيرول



الشكل 7-9: حلقات البيرول والبورفين ($C_{20}H_{14}N_4$) وصيغ فيشر المختصرة (أ-هـ) لمختلف أنواع البورفيرينات. لاحظ ترقيم حلقات البيرول وجسور الميثينيل والمتبادلات. لاحظ أيضاً اختلاف النمط الأول (ج، هـ) عن النمط الثالث (د، و) من البورفيرين البولي أو الكوبورفيرين (ج، د) والبورفيرين البرازي أو الكوبورفيرين (و، هـ)، حيث الاختلاف في المتبادلات وفي ترتيبها على الحلقة III. (A: أسيتيل؛ P: بروبيونيل؛ M: ميثيل؛ V: فينيل $(-CH_2-CH_2-)$).



الشكل 9-8: إضافة الحديد للبروتوبورفيرين ليتشكل الهيم، المجموعة الضميمة للبروتينات الهيمية.

بشكل قوس مع ثمانية مواضع للمبادلات مرقمة كما هو مبين في الشكل 9-7 الذي يوضح أيضاً الأنواع المختلفة البورفيرينات. إن ترتيب متبادلات الأسيتات (A) والبروبيونات (P) في اليوروبورفيرين غير متناظر، فهو في الحلقة IV يعاكس الترتيب المتوقع من تسلسلها في الحلقات الثلاث الأولى (الشكل 9-7). يُصنّف هكذا بورفيرين (هذا الاستبدال غير المتناظر) كبورفيرين من النمط الثالث (Type III). أما البورفيرين الذي يكون ترتيب البدائل فيه متناظراً تماماً فيصنّف كبورفيرين من النمط الأول (I). ولا يوجد في الطبيعة سوى النمطين I وIII، وسلسلة مركبات النمط الأخير هي الغالبة والأكثر أهمية، لأنها تشمل الهيم heme (الشكل 9-8).

إن الخاصية المميزة للبورفيرينات هي تشكيل معقدات مع أيونات معدنية مرتبطة بذرات تنسوجين حلقات البيروول وتشغل مركز حلقة البورفيرين. والمعدن هو الحديد (بورفيرينات الحديد والهيم) أو المغنيزيوم (الكلوروفيل (الرخسور)). وهذا يعني تصنيف البروتينات البورفيرينية المعدنية إلى البروتينات الهيمية (أو الهيموبروتينات hemoproteins) والبروتينات اليخضورية (الكلوروفيلية). يُنسب كل من الهيم وظليته المباشرة البروتوبورفيرين IX (الشكل 9-8) إلى البورفيرينات من النمط III (أي تكون المتبادلات متوزعة بشكل غير متناظر، كما في الكوبورفيرين من النمط III). ومع ذلك فإنهما يُنسبان أحياناً إلى السلسلة IX، لأنه كان يشار لهما بالرقم التاسع في سلسلة المصاوغات التي افترضها هانز فيشر، الباحث الرائد في مجال كيمياء البرفيرينات.

تنوزع البروتينات التي تحوي الهيم، أي البروتينات الهيمية (أو الهيموبروتينات)، بشكل واسع في الطبيعة. ويبين الجدول 9-4 أمثلة لأكثرها أهمية عند الإنسان والحيوانات. ويجدر هنا أن نذكر أنه إذا كان الحديد في الهيم ثنائي التكافؤ (Fe^{2+}) كان البروتين مائلاً للأحمر، أما إذا كان ثلاثي التكافؤ فسيكون البروتين مائلاً للون البني ويسمى الهيمين hemin أو الهيماتين hematin. وتختلف البروتينات الهيمية فيما بينها فقط بالجزء البروتيني المرتبط إليه الهيم.

الجدول 9-4: أمثلة عن بعض البروتينات الهيمية المهمة عند الإنسان والحيوان.^(*)

البروتين	الوظيفة
الهيموغلوبين	نقل الأكسجين في الدم
الميوغلوبين	تخزين الأكسجين في العضلات
السيوكرومات	الاشتراك في سلسلة نقل الإلكترون (المتقدرة مثلاً)
أكسيداز السيوكروم	السلسلة التنفسية في الميتوكوندريا
السيوكروم P450	مركبات الكربون في الغريفة
إنزيمات البيروكسيداز	تفكيك البيروكسيد
الكاتالاز	تفكيك بيروكسيد الهيدروجين
بيروكسيداز التريبتوفان	أكسدة التريبتوفان

(*) إن أكسدة الحديد وإرجاعه لاسميان لقيام السيوكرومات بوظيفتها. وعلى العكس، تؤدي أكسدة حديدي الميوغلوبين أو الهيموغلوبين إلى توقف فعاليتها الحيوية.

الهيموغلوبين والميوغلوبين هما من أكثر البروتينات الهيمية انتشاراً (وسُدرسان بالتفصيل في الفصل 12). ومن البروتينات الهيمية الأخرى نذكر السيوكرومات وأكسيداز السيوكروم، وهي إنزيمات تنفسية توجد في الميتوكوندريا ويتقلب فيها الحديد بين الشكل الثنائي والثلاثي بما يناسب وظيفة هذه البروتينات كنواقل إلكترونات في تفاعلات الأكسدة والإرجاع.

أما إنزيمات الكاتالاز catalases (4 جزئيات هيم/جزء غلوبين) والبيروكسيداز peroxidases (جزء هيم/جزء غلوبين) فهي إنزيمات تنفسية توجد في الجسيمات البيروكسية ووظيفتها التخلص من الماء الأكسجيني (بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2). وهناك أيضاً إنزيم بيروكسيداز التريبتوفان المسؤول عن أكسدة التريبتوفان.

البروتينات الصبغية غير المعدنية

وهي بروتينات مركبة تكون مجموعتها الضميمة مركباً ملوناً لا يحتوي على معدن وتشمل ما يلي:

1. البروتينات الفلافينية flavoproteins: بروتينات صفراء اللون بمجموعاتها الضميمة مركبات تحوي الفلافين مثل أحادي نوكلبيوتيد الفلافين (Flavin mononucleotide (FMN) وثنائي نوكلبيوتيد الفلافين والأدينين (Flavin-adenine dinonucleotide (FAD). و FMN هو المجموعة الضميمة لإنزيم أكسيداز الحموض الأمينية الميسرة، و FAD هو المجموعة الضميمة لإنزيم أكسيداز الحموض الأمينية الميمنة ونازعة هيدروجين السكسينات (لباقى البروتينات الفلافينية، انظر الفصل 19: فيتامين الريبوفلافين).
2. البروتينات الكاروتينويدية carotenoid proteins: وهي بروتينات تحوي مجموعة ضميمة كاروتينويدية ومن أمثلتها الرودوبسين rhodopsin (أو الأرجوان البصري visual purple) واليودوبسين iodopsin (أو البنفسجي البصري visual violet) الموجودان في شبكية العين (الأول في العُصَي والثاني في المخاريط) والمسؤولان عن الإبصار. يتألف هذان البروتينان من بروتين الأوبسين والمجموعة الضميمة المشتقة من الفيتامين A (راجع الفصل 18: فيتامين A والإبصار).
3. البروتينات الميلانينية melanoproteins: ينجم اللون البني إلى الأسود للشعر والجلد والقزحية عن صباغ الميلانين الذي يرتبط جزئياً في الشعر والجلد بالكيراتين (الكيراتين الميلانيني melanocerin). أما لون الشعر الأحمر فينجم عن الكيراتين الأحمر rhodocerin المكون من الارتباط الجزئي للهالاكروم hallachrome مع الكيراتين.

البروتينات المعدنية

وهي بروتينات تحتوي على مجموعة ضميمة معدنية. يمكن تصنيفها بحسب المعدن الذي تحويه إلى:

1. بروتينات تحوي الحديد: يتألف الفيريتين ferritin، وهو شكل التخزين الرئيس للحديد، من جزء بروتيني هو صميم الفيريتين apoferritin وهيدروكسيد الحديد $(Fe(OH)_3)$ ، ويشكل الحديد نحو 23% من الجزء. والهيموسيدرين hemosiderin مشابهة للفيريتين إلا في نسبة الحديد التي تصل إلى نحو 35%. أما الترانسفيرين transferrin فهو البروتين الناقل للحديد في بلازما الدم، ويتألف من غلوبولين بيتا وهيدروكسيد الحديد.

2. بروتينات تحوي النحاس: وتشمل السريولوبلازمين ceruloplasmin الذي يتكون من غلوبولين ألفا

مع هيدروكسيد النحاس، وينقل النحاس في بلازما الإنسان، والهيموسيانيين hemocyanin ناقل الأكسجين في بعض الحشرات ولونه أزرق، والهيموكسبرين hemocuprein (أو الإريثروكسبرين erythrocuprein) في كريات دم الحمراء (أزرق اللون ويحوي النحاس والزنك) والعديد من إنزيمات الأكسيداز كأكسيدازات السيتوكروم وحمض الأسكوربيك وعديد الفينول والتيروزيناز.

3. بروتينات تحوي الزنك: يتم تخزين الأنسولين في خلايا جزر لانغرهانس البيثائية في البنكرياس على شكل بلورات تحوي الزنك علماً أن نشاط هذا الهرمون في الخلايا الهدف لا تتطلب الزنك. وهناك بعض الإنزيمات التي تحوي الزنك ومنها الأنهيدراز الكربونية ونازعة هيدروجين الكحول والكربوكسيبيبتيداز.

4. بروتينات تحوي المغنيزيوم: كإنزيمات الكيناز والفسفاتاز والفسفوريلاز وبعض نازعات الكربوكسيل.

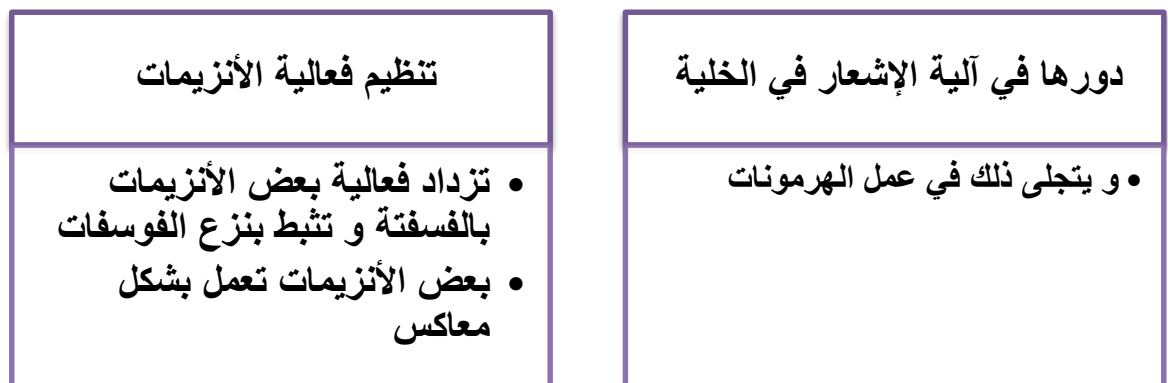
5. بروتينات تحوي المنغنيز: كإنزيمات الأرجيناز والكولينستراز والكربوكسيلاز وبعض نازعات الكربوكسيل.

البروتينات الفوسفورية:

المجموعة الضميمة هي الفوسفات من حمض الفوسفور و التي ترتبط برابطة استيرية إلى مجموعة الهيدروكسيل في ثملات عديد الببتيد، و تتم هذه الفسفة غالبا على ثمالة السيرين

أما الحالة الأقل شيوعا فهي فسفة ثمالة التيروزين و التي تحدث في حالات خاصة أهمها عملية الإشعار المرتبطة بالنمو و التطور و التمايز الخلوي.

الدور البيولوجي لفسفة البروتين و نزع الفوسفات:



البروتينات النووية

تكون الحموض النووية هي المجموعة الضميمة و هي في الطبيعة نمطان:



البروتينات الشحمية

هي معقدات شحمية-بروتينية، تحيط فيها البروتينات بالشحوم مما يجعل المعقدات ذوابة في الماء

مثال: البروتينات الشحمية البلازمية (LDL، HDL، VLDL..)

2. تصنيف تبعاً للشكل الفراغي

بوتينات ليفية fibrous proteins

غير ذوابة في الماء, تأخذ سلاسلها الببتيدية اشكالا حلزونية بفضل روابط هيدروجينية وثنائية الكبريت .

أمثلة: الكيراتين
الميوزين
الكولاجين¹..



بروتينات كروية Globular proteins

ذوابة بالماء , كروية بسبب هروب الحموض الأمينية الكارهة للماء لداخل البنية وتوجه القطبية المحبة للماء الى الخارج أكثرها ذات بنية ثالثة



امثلة : أنزيمات
غلوبولينات البلازما
بروتينات مص الدم

أهم هذه الأمثلة هو الهيموغلوبين.

3. التصنيف تبعاً للوظيفة الحيوية

بروتينات وسائطية (انزيمات)

مثالها :

نازعات الهيدروجين (Dehydrogenase)
كينازات (Kinases) .

¹ الكولاجين مؤلف من حلزونات ألفا، و لكن الروابط الموجودة سببت تحوله إلى شكل ليفي غير ذواب .

بروتينات التخزين

ومن أمثلتها :الميوغلوبين (خضاب العضلات) الذي يخزن الأكسجين (ولا ينقله) الفيريتين الذي يستطيع تخزين حوالي (4500) جزيئة حديد.

بروتينات النقل

ومن أمثلتها : الألبومين
الهيموغلوبين المسؤول عن نقل الأكسجين و CO₂ ,
البروتينات الشحمية البلازمية المسؤولة عن نقل الشحوم .

البروتينات المنظمة

وتنظم العمليات الحيوية داخل العضوية, ومن أمثلتها البروتينات الرابطة لل DNA ,
الهرمونات الببتيدية (كالأنسولين والغلوكاغون المنظمين لنسبة السكر بالدم).

البروتينات البنيوية

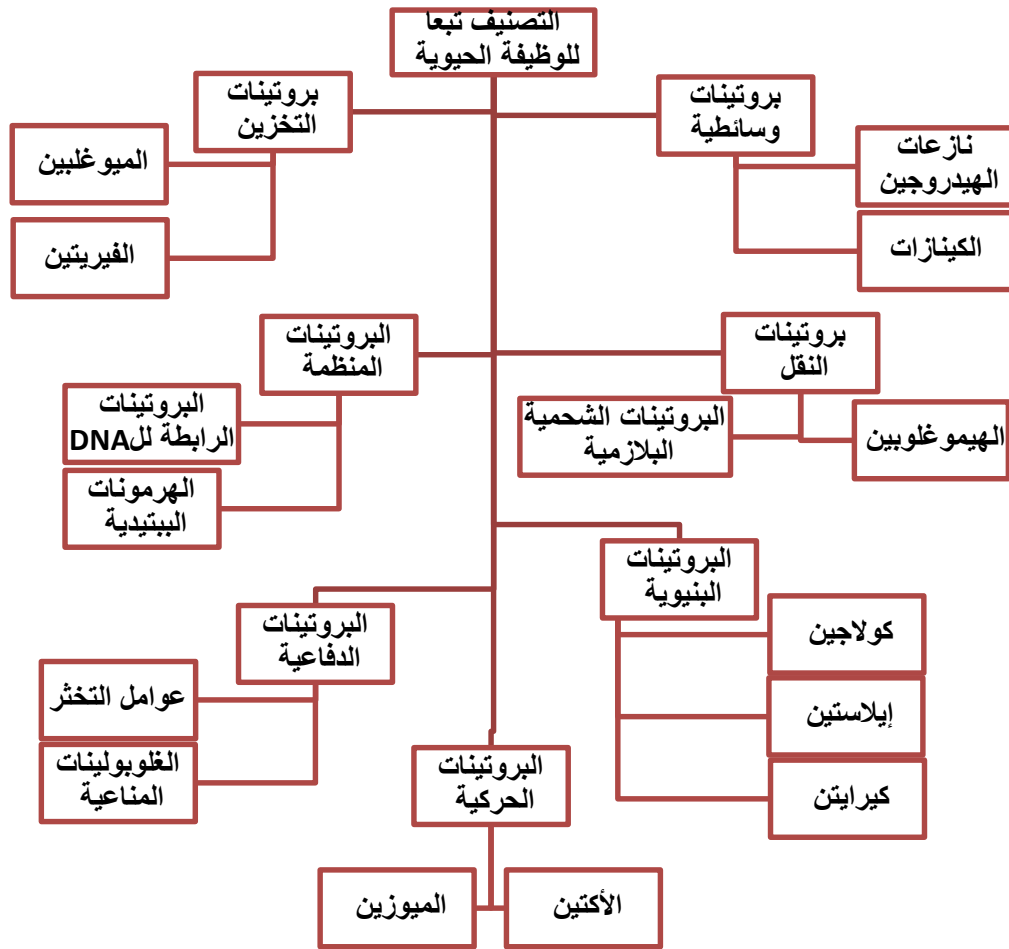
ومن أمثلتها : الكولاجين
ايلاستين
الكيراتين

البروتينات الدفاعية

ومنها : عوامل التخثر
والغلوبولينات المناعية التي تشكل مستضدات للجسم الغريب الداخل الى الجسم مما
يبطل مفعولها .

البروتينات الحركية

مثل بروتينات التقلص العضلي الأكتين والميوزين .



4. تصنيف خاص بالبروتينات المعقدة :

تصنيف يميز بعض البروتينات المعقدة ذات الأهمية الطبية .

نأخذ مثالا عليها البروتينات الشحمية البلازمية Plasma Lipoproteins الموجودة في مصورة الدم.

تصنف البروتينات الشحمية البلازمية الى : α_1 , α_2 , β وذلك وفقا :

(a) حركتها في حقل الرحلان الكهربائي حسب وزنها الجزيئي و حسب الشحنة التي تحملها.



فيديو يوضح مبدأ الرحلان :

<https://youtu.be/mN5lvS96wNk>

(b) ترسبها أثناء التثفيل باستعمال سرعة عالية لدوران المثفلة (30-40 ألف دورة بالدقيقة).
نحصل بنتيجة التثفيل على ما يلي:

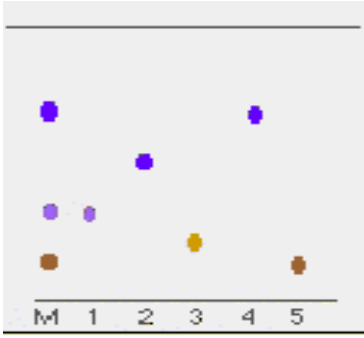
دقائق كيلوسية Chylomicrons

very low density lipoprotein (VLDL) بروتينات شحمية بلازمية منخفضة الكثافة جدا

low density lipoprotein (LDL) بروتينات شحمية بلازمية منخفضة الكثافة

high density lipoproteins بروتينات شحمية عالية الكثافة

طريقة الاستشراب اللوني على ورقة النشاف



نرحلها عن طريق مواد بعد 24-48 ساعة ثم ننشف وترش بالنهدين (كاشف الحموض الأمينية)

توضع على ورقة النشاف حموض أمينية معلومة وعينة مجهولة نريد معرفة الحموض الأمينية الداخلة فيها

ثم يعاد تنشيفه ويظهر بقع بنفسجية هي الحموض الأمينية

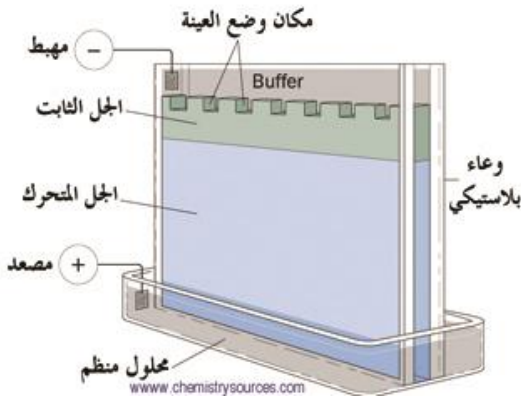
تظهر البقع البنفسجية على أبعاد مختلفة من نقطة البدء، كل بُعد (Rf) يشير إلى حمض أميني معين

نقارنها مع المثال المعلوم فيتبين لنا نوع الحموض الأمينية

الصورة في الأعلى هي مثال عن الاستشراب اللوني (Chromatography) النقطة M تمثل المزيج المجهول من الحموض الأمينية . الأرقام 1,2,3,4,5 تشير إلى 5 أنواع من الحموض الأمينية المعلوم . يتبين من الشكل أن المزيج يحوي الحموض 1، 4، 5 .

رحلان الكهربائي

المواد المستخدمة بالترحيل: أسيتات السيللوز أو جيل أغاروز

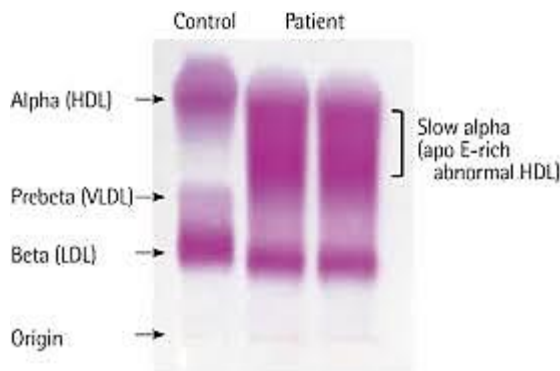


توضع عينة من بروتينات المصل في أحد الآبار (مكان وضع العينة) و توضع أيضا بالقرب منها عينة تسمى Marker و هي معيارية (معلومة الكثافات) . -يتم صبغ العينة بملون -

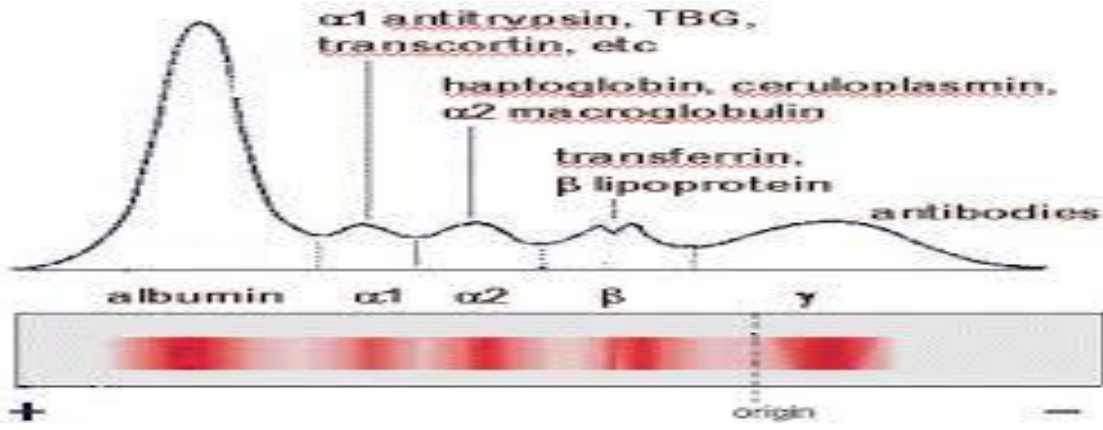
يمرر تيار كهربائي بحيث تتحرك مكونات المصل تبعاً لشحنتها ووزنها الجزيئي مما يؤدي لظهور عصابات مختلفة الشدات اللونية في أماكن مختلفة.

نقوم بالقياس بالمقارنة بالعينة المعلوم لمعرفة ماهية المكونات في كل عصابة، و ذلك تبعاً لموقعها. (كما في الشكل جانباً)

نستخدم جهاز Densitometer الذي يحول كل شدة لونية لكل عصابة إلى قمة في مخطط.



قد يقوم الباحثون بعد ذلك بترحيل كل قمة على حدة لمعرفة إذا كانت كل قمة تمثل بروتين واحد صرف أو مجموعة من البروتينات.



صورة توضح
الشكل الناتج عن
القيام بعملية
ترحيل لعينة من
مصل إنسان
طبيعي

ملاحظة: ذكرت الدكتور أن المخطط السابق ومحتوياته سابق لدراستنا، والملاحظات التالية توضيحية و تهت
إضافتها نظرا لقيام الدكتور بشرحها بشكل بسيط.

القمة الأولى (قمة الألبومين): قمة تشير إلى تواجد الألبومين في المصل (وهو بروتين بسيط)

القمة الثانية (قمة ألفا 1): تشير إلى تواجد α_1 Antitrypsin، Transcortin وغيرها..
(بالإضافة إلى البروتين الشحمي HDL / Alpha-1 lipoprotein)

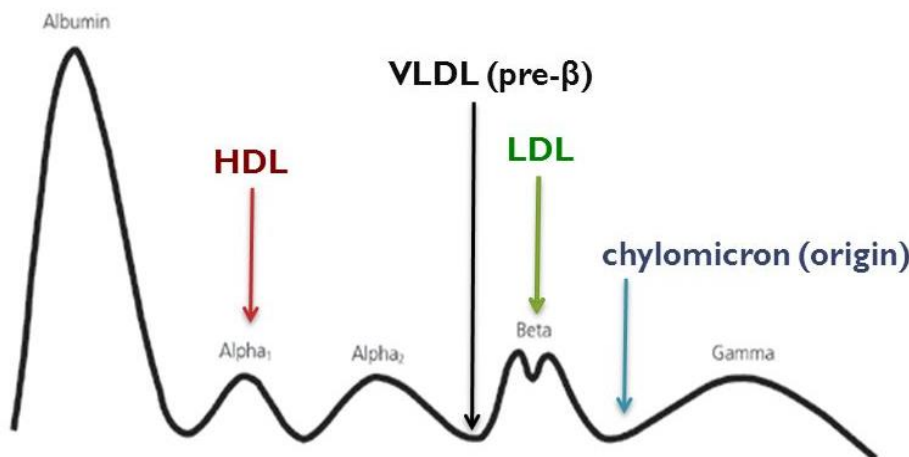
القمة الثالثة (قمة ألفا 2): Haptoglobin، Ceruloplasmin و بقايا ال HDL في حال ارتفاع كمياته، وغيرها ..

في المنطقة مابين ألفا 2 و بيتا ($\alpha_2 - \beta$ Interzone) : البروتين الشحمي (Pre- β Lipoprotein / VLDL)

القمة الرابعة (القمة بيتا): الترانسفيرين، البروتين الشحمي β lipoprotein/ LDL

في المنطقة مابين بيتا و غاما (Beta – Gamma interzone) : الدقائق الكيلوسية Chylomicrons

القمة الخامسة (القمة غاما): الأضداد.

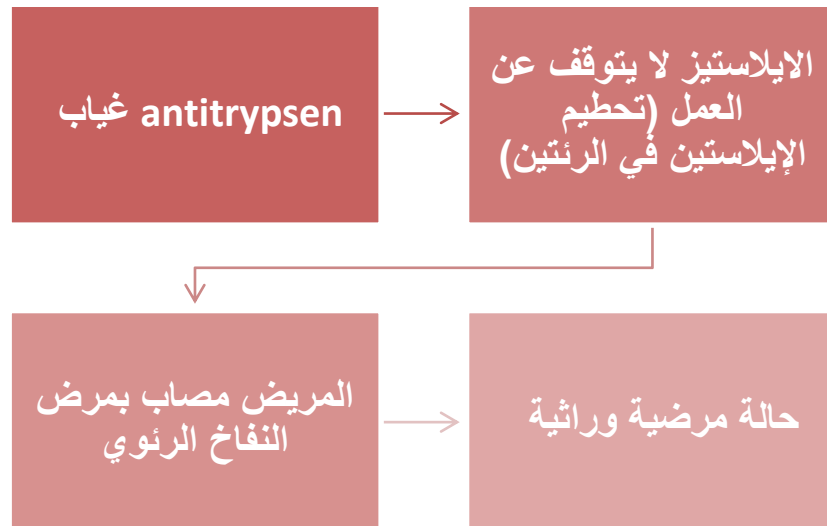


نفس المخطط السابق
و من نفس العينة، إلا
أنه تمت الإشارة هنا
للبروتينات الشحمية
فقط
(لتوضيح الاختلاف
فيما بين الأنواع
المختلفة منها)

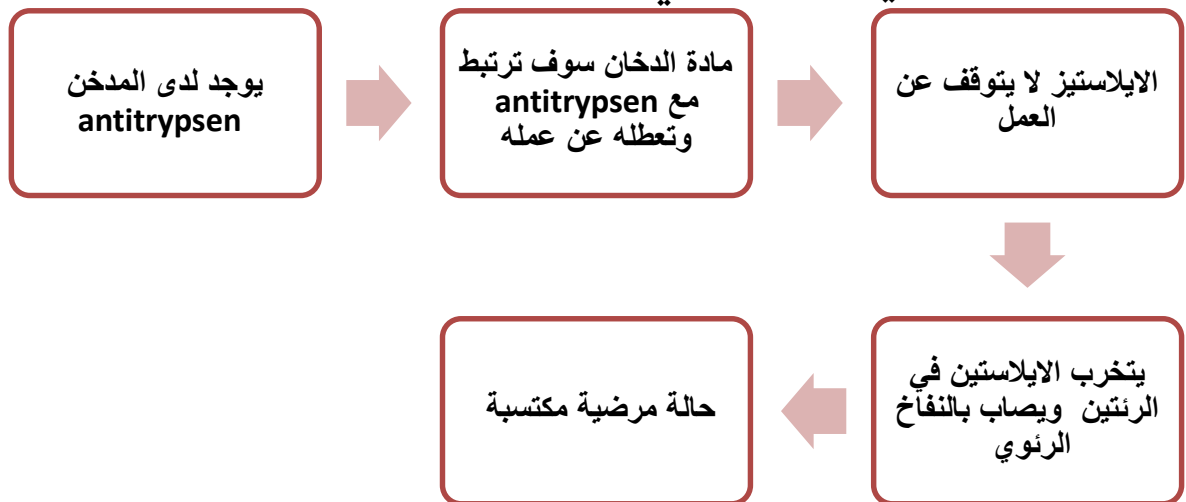
بعض الامثلة عن الحالات المرضية عبر المخططات الرحلان الكهربائي

حالة انخفاض (غياب) القمة α_1

تعني غياب α_1 antitrypsen وهو عبارة عن انزيم يعاكس عمل الايلاستيز¹ حيث الايلاستين موجود في الرئتين .



يصاب بالانفاخ الرئوي المدخنين في فترة متقدمة



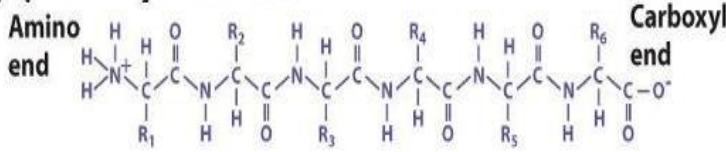
حالة غياب القمة γ :

غياب ال Antibodies أي أن مناعة المريض ضعيفة جدا.

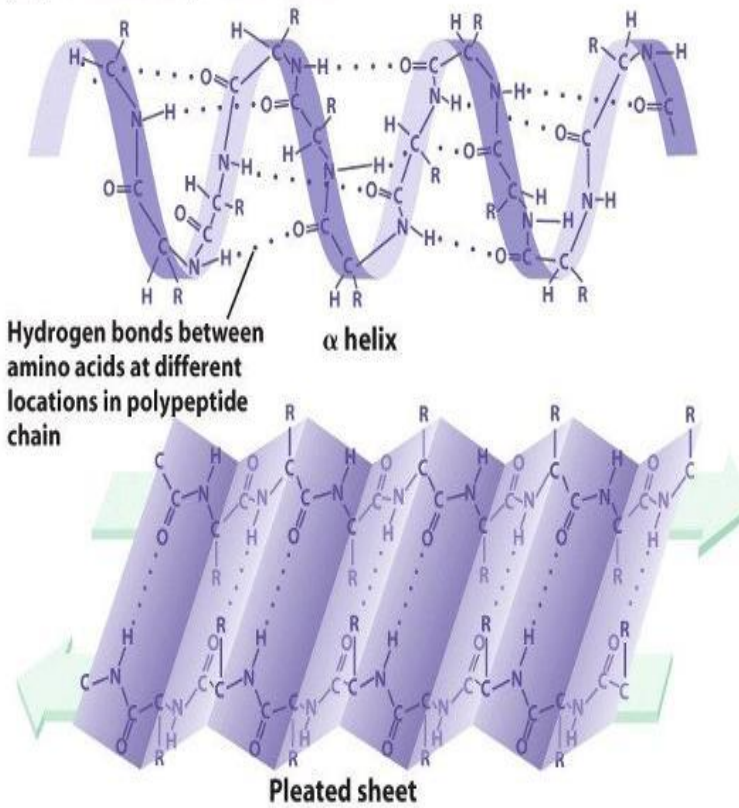
¹ أنزيم من عائلة البروتيازات، يقوم بتحطيم الإيلاستين

Protein Structures البروتينية

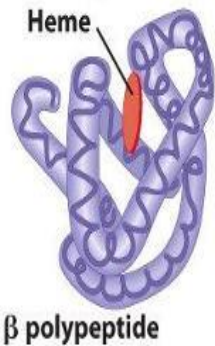
(a) Primary structure



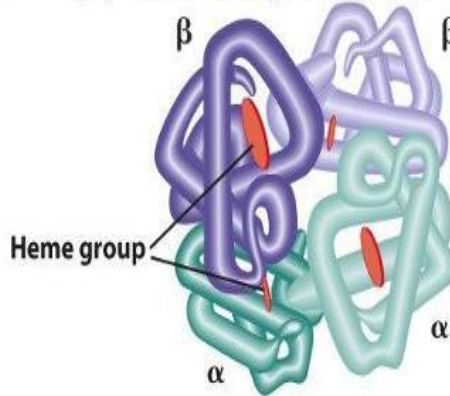
(b) Secondary structure



(c) Tertiary structure



(d) Quaternary structure



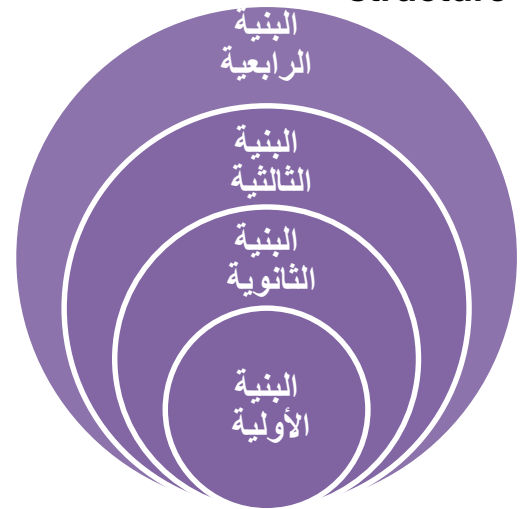
نعلم أن الحموض الأمينية ترتبط مع بعضها البعض بروابط ببتيدية لتشكل الببتيدات , لكن هذه السلاسل الببتيدية الناتجة عن تجمع الحموض الأمينية مع بعضها من الممكن أن تتأثر مع بعضها (Interaction) عبر مجموعاتها الطرفية الموجودة في سلاسلها الجانبية (R) , ما يعطي للبروتينات بني متنوعة في أشكالها. وهي أربعة مرتبة حسب أزيداد تعقيد بنائها الى :

(a) البنية الأولية primary structure

(b) البنية الثانوية secondary structure

(c) البنية الثالثة¹ tertiary structure

(d) البنية الرابعة quaternary structure



¹ البروتينات الوظيفية تصل إلى البنية الثالثة أو الرابعة حكما

Primary Protein Structure البنية الأولية

هي أبسط المستويات الشكلية للبروتينات و هي البنية التركيبية الرئيسية في البروتين. تعرف بأنها تتالي الحموض الأمينية بتسلسل معين وحسب شيفرة وراثية تحدد هوية البروتين.

تتميز البنية الأولية بأهمية كبيرة حيث أن هذا التسلسل للحموض الأمينية يتمتع بصفات خاصة:

1. النوع.
2. الترتيب.
3. العدد المحدد.

١٦ أي خلل في هذه الصفات
(انطلاقاً من المورثة /
التعبير الجيني) سيؤدي
الى وجود طفرات وبالتالي
تشكل بروتين غير طبيعي
مؤدي الى نشوء الأمراض
الوراثية (تلاسيميا , فقر
الدم المنجلي) .

🔗 ترتبط الحموض الأمينية
مع بعضها البعض بروابط
ببتيدية Peptide Bonds



خلل بالشيفرة
المرمزة
للبروتين

وجود طفرة

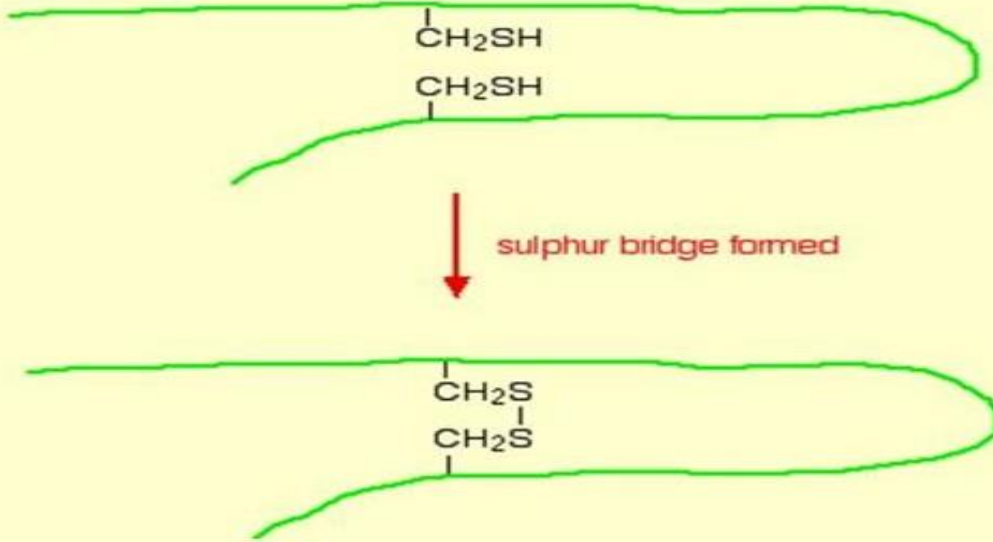
تشكل بروتين غير طبيعي

حدوث مرض وراثی

يجب أن يتخطى عدد الحموض الأمينية 100 حمض أميني لكي يسمى بروتين والا فتكون بنية أولية لبيتيد.

تدخل في تشكيلها في بعض الأحيان روابط ثنائية الكبريت (وهي روابط تساهمية) عند وجود الحمض الأميني السيستئين.

If two cysteine side chains end up next to each other because of folding in the peptide chain, they can react to form a **sulphur bridge**. This is another covalent link and so some people count it as a part of the primary structure of the protein.



Because of the way sulphur bridges affect the way the protein folds, other people count this as a part of the tertiary structure

Configuration (التهيؤ)

العلاقة الهندسية بين
مجموعة معينة من الذرات.

التحول بين البدائل
التهيؤية يتطلب تحطيم
روابط تساهمية وإعادة
تشكيلها
مثال التحول بين الألانين
الميمن و الميسر

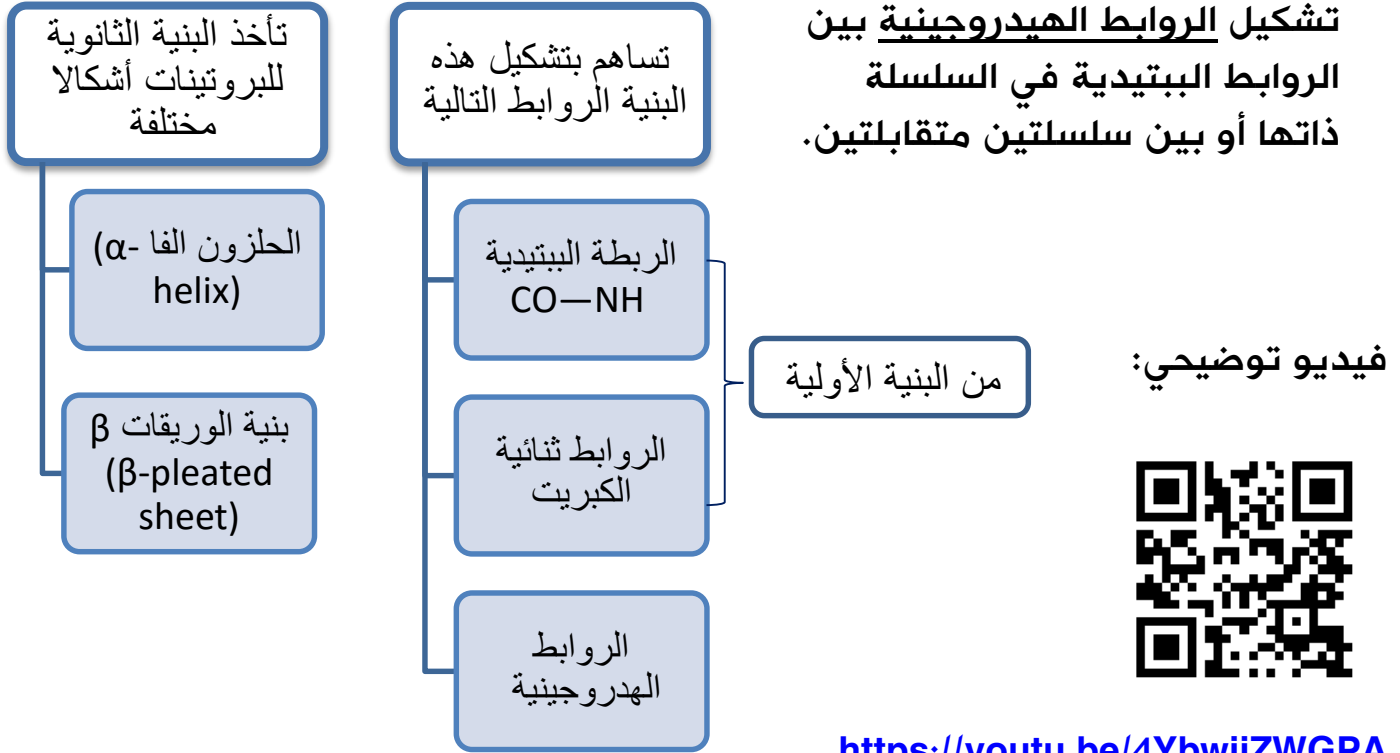
Conformation (الهيئة)

البناء الثلاثي الأبعاد
للبروتين و العلاقة الفراغية
لكل ذرة من ذراته مع باقي
الذرات الأخرى

التحول من هيئة إلى أخرى
يتطلب تحطيم الروابط
التساهمية و القوى غير
التساهمية وإعادة تشكيلها

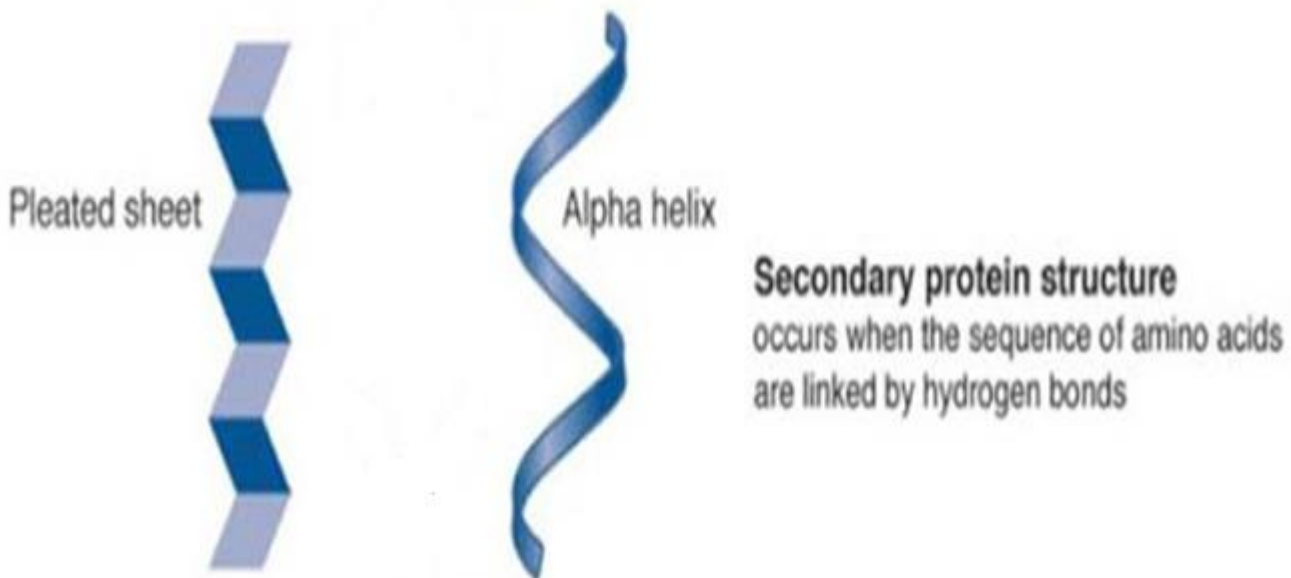
البنية الثانوية secondary protein structure

تعرف البنية الثانوية للبروتينات على أنها الشكل الفراغي لجزيئة البروتين الناتج عن تشكيل الروابط الهيدروجينية بين الروابط الببتيدية في السلسلة ذاتها أو بين سلسلتين متقابلتين.

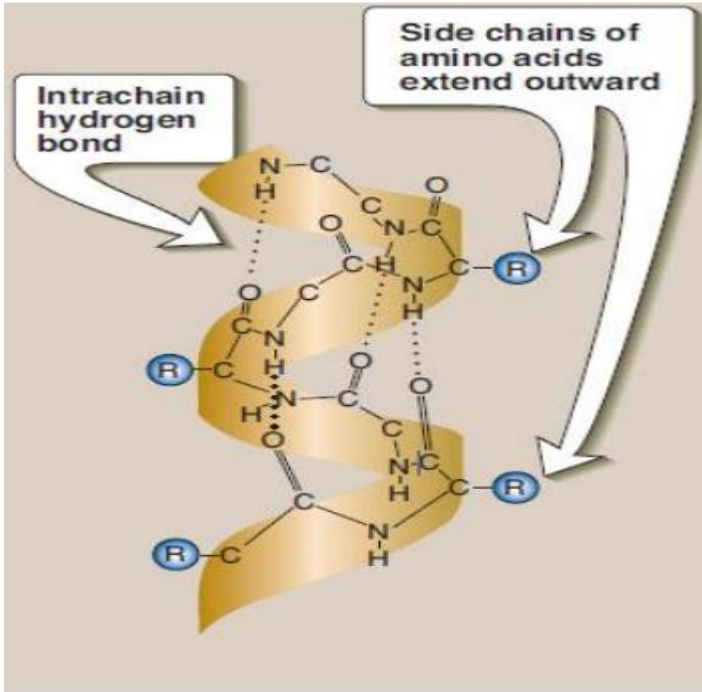


<https://youtu.be/4YbwjjZWGPA>

بعبارة أخرى: البنية الثانوية تعبر عن العلاقة الحاصلة نتيجة تجاوز الحموض الأمينية المختلفة سواء في نفس السلسلة أو في السلاسل المتجاورة .



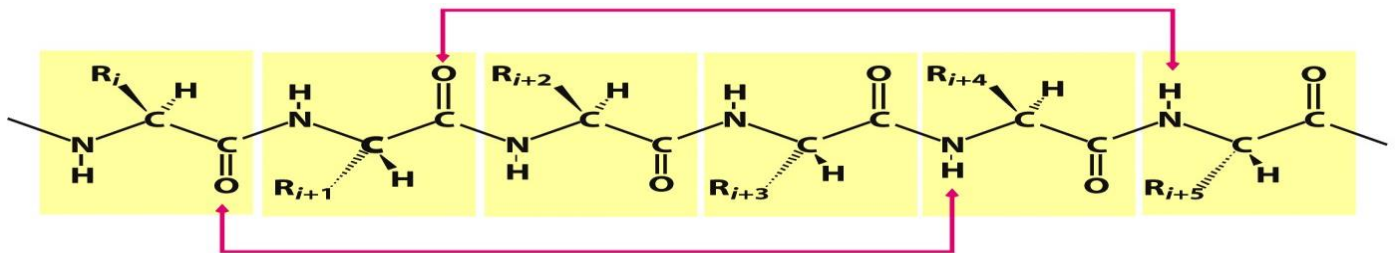
اللززون ألفا α -helix



في هذا النموذج تلتف السلسلة الببتيدية الواحدة¹ (المشكلة للبروتين) حول نفسها التفافاً حلزونياً (لولبياً) بشكل تلقائي و بأقل قدر ممكن من الطاقة بهدف تحقيق ثباتية واستقرار السلسلة الببتيدية .

يتم تأمين الدعم اللازم للمحافظة على هذه البنية الحلزونية من خلال تشكل الروابط الهيدروجينية بين الزمر $C=O$ و NH حيث أن تشكيل أكبر قدر ممكن من الروابط الهيدروجينية في بنية البروتين يعني نقص الطاقة الكامنة إلى أصغر ما يمكن وبالتالي زيادة استقرار البروتين .

تتشكل هذه الروابط الهيدروجينية بين ذرة الهيدروجين الأمينية لحمض أميني أول وذرة الأكسجين الكربونية لحمض أميني آخر يبعد عن الأول بمقدار 4 حموض أمينية أو بالعكس (أي بين ذرة أكسجين كربونيلية لحمض أميني أول وذرة هيدروجين أمينية لحمض أميني آخر يبعد عن الأول بمقدار 4 حموض أمينية).



فيديو توضيحي: <https://youtu.be/V3DgrOG1exY>

¹ السلسلة الببتيدية الواحدة هي شرط لتشكيل حلزون ألفا .

💧 تغلق كل أربع بقايا من الحموض الأمينية مشكلة عروة الحلزون

💧 اما الجذور R للحموض الأمينية تتجه الى خارج الحلزون للتقليل من التداخل الفراغي المتبادل ،تكسبه صفات محبة للماء¹

من صفاته أنه نوع من انواع البروتينات الذوابة بالماء

سؤال : هل للحلزون α جزء محب للماء واخر كاره للماء ؟

نعم , يتمتع الحلزون α بخاصية هامة جدا وهي خاصية الوجه المزدوج , والتي تعني انه غالبا ما يكون السطح الخارجي للحلزون حاويا على أجزاء قطبية ولوعة بالماء والسطح الداخلي حاويا على أجزاء كارهة للماء غير قطبية .

ولكن في مناطق اخرى ينقلب هذا التوزيع فيصبح الكاره للماء نحو الخارج والمحبة للماء نحو الداخل وبالتالي يصبح الحلزون α ثنائي الوجه²

سؤال: هل يؤثر وجود الزمرة ايمينية -NH- بدلا من الامينية NH₂ - في ثملات الحموض

المتشكلة للحلزون α على شكل هذا الحلزون ؟

نعم , فوجود البرولين مثلا أو الهيدروكسي برولين في السلسلة الببتيدية المكونة لحلزون α يسبب انخمصات و انثناءات في بنيته الحلزونية , والسبب هو أن كلا من البرولين والهيدروكسي برولين هي من الحموض الإيمينية وفيها الزمرة -NH- وليس -NH₂ وبالتالي لا تستطيع تشكيل الروابط الهيدروجينية , لذلك فإنها تتواجد بشكل متناغم مع الحلزون α في دورته الأولى³ , أما في الأماكن الأخرى فتشكل تلك الانثناءات .

نتيجة : وجود انخمصات وانثناءات غير نهوذية في بنية الحلزون α دليل على وجود البرولين (او الهيدروكسي

برولين) .



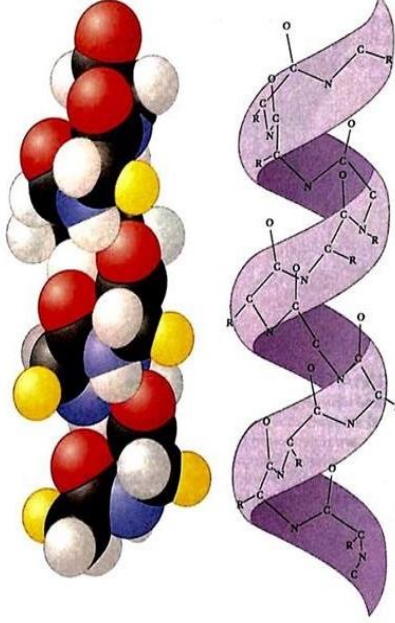
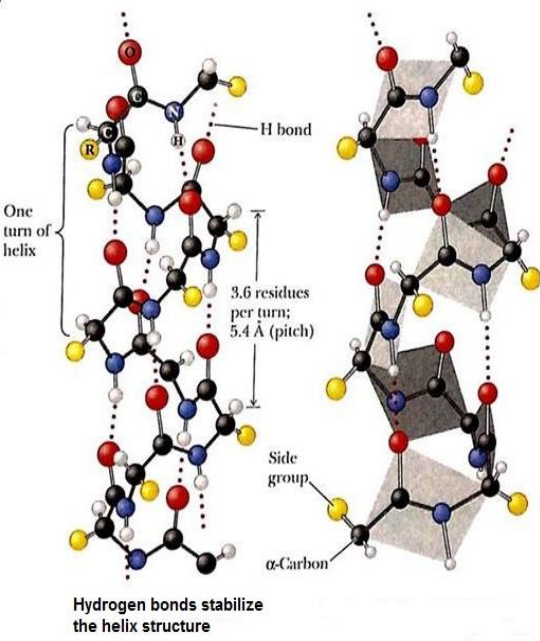
فيديو توضيحي :

<https://youtu.be/-Dk0fJVnJV0>

¹وذلك في حال كانت الحموض الأمينية المكونة للحلزون تمتلك سلاسل جانبية قطبية محبة للماء Hydrophilic

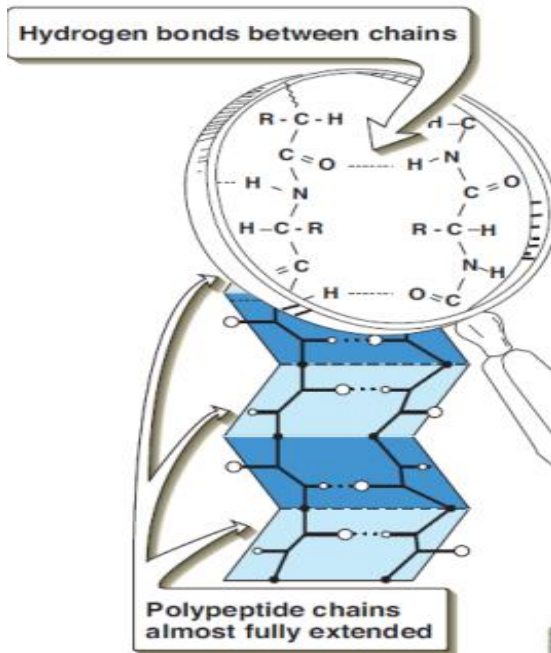
² توجد فكرة إضافية عن الحلزون ألفا و هو الحلزون المتقابل الزمر. سوف ترد بآخر صفحة.

³ لتوضيح الجملة، الرجاء مشاهدة الفيديو الوارد في هذه الصفحة



السبب في عدم قدرة الحمض الأميني البرولين على تشكيل روابط هيدروجينية: هو امتلاكه لذرة هيدروجين واحدة مرتبطة بذرة الآزوت بالزمرة الأمينية في الحالة الحرة، و عند تشكيل الرابطة الببتيدية يتم انتزاع ذرة الهيدروجين بالتالي لم يعد يمتلك البرولين في السلسلة البروتينية ذرة هيدروجين لتقوم بالرابطة الهيدروجينية مع أوكسجين الكربونيل من حمض آخر.

الوريقة المثناة (β -Pleated sheet) الصفيحة المطوية



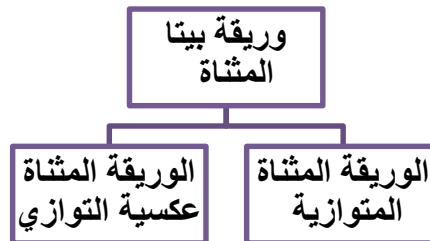
هذه البنية هي أحد أشكال البنية الثانوية للبروتينات

في هذا النموذج تتشكل الروابط الهيدروجينية بين سلسلتين ببتيديتين على الأقل، بعكس حالة الحزون α الذي يكون فيه الروابط الهيدروجينية بين ذرات السلسلة الببتيدية ذاتها ..

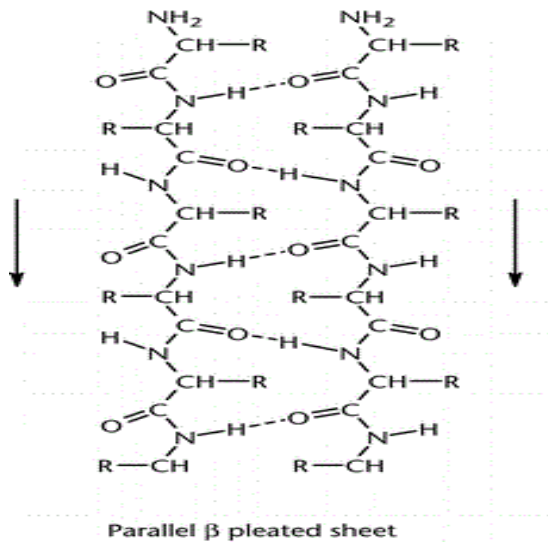
هذه البنية غير ذوابة بالماء¹

في هذه البنية تتوضع السلاسل الجانبية للحموض الأمينية R أعلى و أسفل مستوى الصفيحة .

نميز فيها حالتين :



¹ ذكرت الدكتور أن العدد الكبير للروابط الهيدروجينية أكسب الوريقة بنية صلبة جدا و أصبحت شبيهة بالبنية الليفية مما جعلها غير ذوابة.



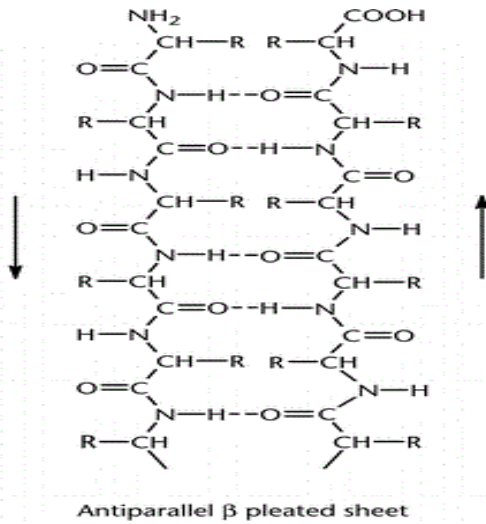
الوريقة المثناة متوازية

Parallel β -Pleated Sheet

فيها تكون النهايات الأمينية للسلاسل الببتيدية جميعها في جهة وحدة .

وبالمقابل تكون النهايات الكربوكسيلية للسلاسل الببتيدية جميعها في الجهة المقابلة .

من أمثلتها بروتينات الشعر والصوف .



الوريقة المثناة عكسية التوازي

Antiparallel β -Pleated Sheet

فيها تكون النهاية الأمينية للسلسلة الببتيدية الأولى تقابل النهاية الكربوكسيلية للسلسلة الببتيدية الثانية ، و النهاية الكربوكسيلية للتانية تقابل الأمينية للتالثة ، وهكذا...

من أمثلتها : بروتين الحرير ...

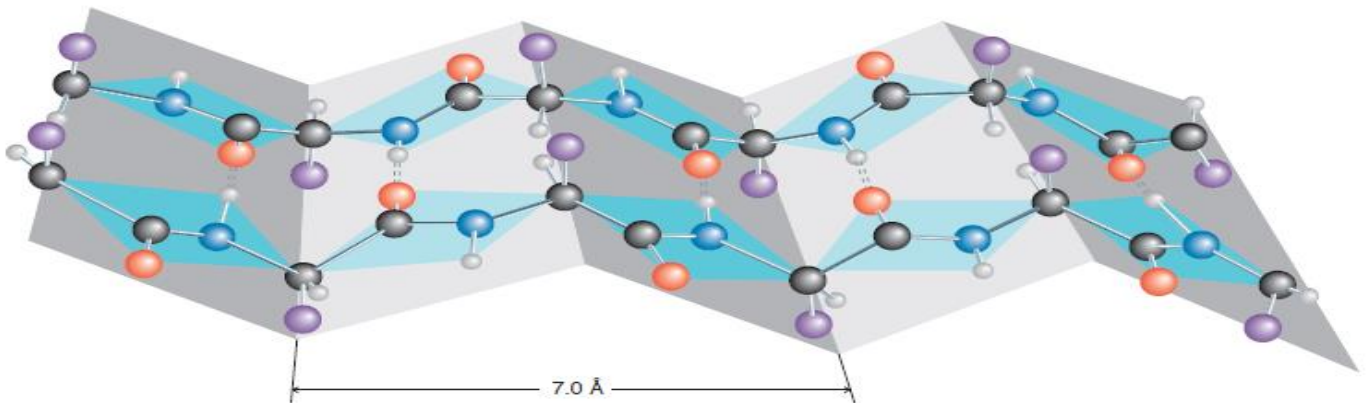
ملاحظة: هناك بعض البروتينات تحتوي البنييتين (α)

و(β) معا بالإضافة الى بنية عشوائية غير منظمة

تسمية البنية ببنية الحلزون α أو الوريقة المثناة لا تعني ان البنية 100% هي حلزون α او وريقة مثناة β

إنها يكون الغالب في البنية هو الحلزون α فتعطيها صفة الذوبان بالماء

أو الغالب هي الوريقة المثناة β فتعطيها صفة عدم الذوبان في الماء



الحنيات بيتا Beta Turns: تم ذكرها بشكل مختصر

بنيتها: 4 ثمالات من الحموض الأمينية، يرتبط

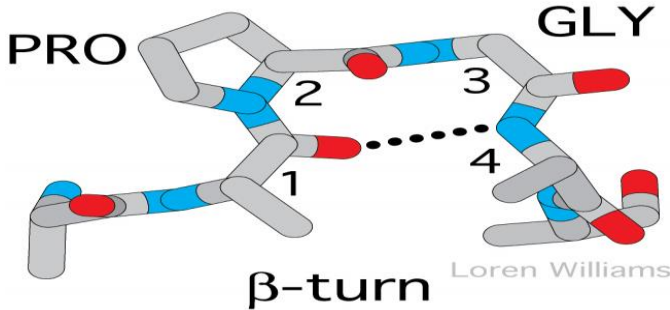
أولها برابعها بواسطة رابطة هيدروجينية و غالبا ما

تحتوي على البرولين و الغليسين

تقوم الحنية بيتا بتغيير اتجاه الصخائف بيتا من

خلال وصل نهايات الطيقان المتجاورة للصخائف

مما ينجم عنه دوران بمقدار 180 درجة.



تتشرك بالبنى فائقة التنظيم Supersecondary Structures من خلال ربط البنى الثانوية للبروتين مع بعضها البعض: حلزون مع حلزون - وريقة مع حلزون ...

Overview

الوريقة بيتا

الحلزون ألفا

تشكيل روابط هيدروجينية بين سلاسل
ببتيدية متعددة، متوازية و متجاورة

تشكيل روابط هيدروجينية في سلسلة
ببتيدية واحدة

تتجه السلاسل الببتيدية للحموض الأمينية
باتجاه أعلى و أسفل مستوى الصفيحة

تتجه السلاسل الجانبية للحموض الأمينية
باتجاه خارج الحلزون

غير ذواب في الماء

ذواب في الماء

الروابط الهيدروجينية عمودية على السلسلة
الببتيدية.

الروابط الهيدروجينية موازية لمحور الحلزون

توضيح حول الحلزون ألفا متقابل الزمر:

هو حالة خاصة تتغير فيه ثمالات الحموض الأمينية في

الحلزون بين محبة للماء و كارهة للماء و ذلك كل 3-4

ثمالات. و مع التفاف الحلزون يصبح نصف الحلزون محب

للماء Hydrophilic و النصف الآخر كاره للماء Hydrophobic

كما في الشكل:

