الكيمياء الحيوية

بسم الله الرحمن الرحيم

محاضرات الدراسات الاولية

الكيمياء الحيوية

مدرس المادة

أ. م. د.

علي عبد الواحد عبد الحسين

جامعة البصرة. كلية التربية للعلوم الصرفة. قسم الكيمياء

منهج المادة

ان الكيمياء الحيوية لها أهمية كبيرة في حياتنا اليومية حيث تنور عقولنا بنور الصحة من خلال فهم الدور الحيوي للانظمة الغذائية داخل جسم الانسان وكيفية اتباع نظام غذائي صحي يساهم في معالجة الامراض ويطيل من عمر الانسان.

ان منهج مادة الكيمياء الحيوية للفصل الاول والثاني للدراسات الاولية (المرحلة الثالثة/ قسم الكيمياء) يقسم الى سبعة فصول هي:

1. **الكاربوهيدرات.**
2. **الدهون.**
3. **الاحماض الامينية والبروتينات.**
4. **الفيتامينات.**
5. **الانزيمات.**
6. **النيوكليوتيدات والاحماض النووية.**
7. **الهورمونات.**

الفصل السادس

النيوكليوتيدات والاحماض النووية

Nucleotides and Nucleic Acids

النيوكليوتيدات Nucleotides:

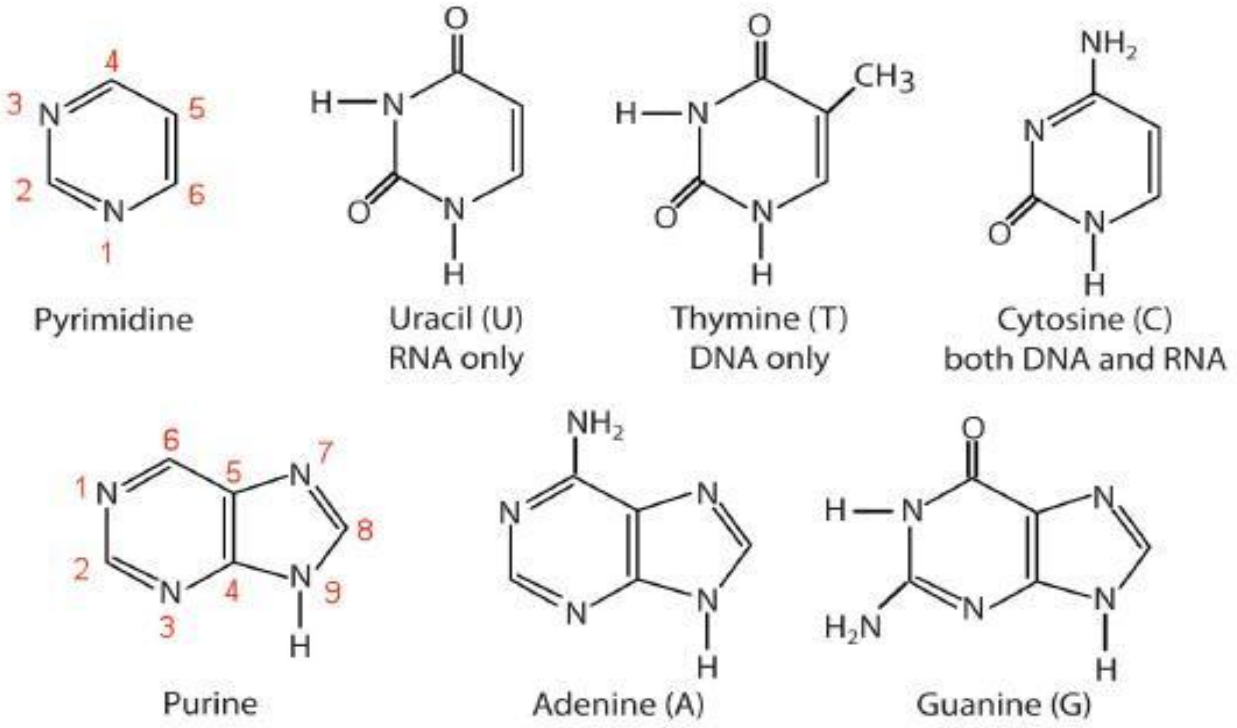
وهي جزيئات خلوية مهمة ذات وزن جزيئي قليل حيث تشارك في عمليات حياتية شتى مثل Pyrimidine and Purine .

اهميتها:

1- **تعمل كوحدات تركيبية للاحماض النووية DNA and RNA .**
2- **تشارك في الية نقل المعلومات الوراثية.**
3- **تعمل في الانظمة الحياتية كافة كمصدر غني بالطاقة وغالبا بالشكل ATP .**
4- **تعمل كمؤشرات تنظيمية لعمليات ايضية مختلفة مثل Camp.**
5- **تعمل كمرافقات انزيمية مثل NAD^+ , $NADP^+$, FAD .**
6- **تشارك في العمل كمركبات وسطية في التكوين الحياتي للكاربوهيدرات مثل الدهون المعقدة.**

القواعد النتروجينية البايريميدين والبيورين ومشتقاتها:

ان قواعد البيورين الرئيسية التي تدخل في تركيب الاحماض النووية هي Adenine, Guanine بينما القواعد البايريميدينية هي Thymine, Uracil, Cytosine هي وكما موضح تركيبهم الكيميائي التالي:

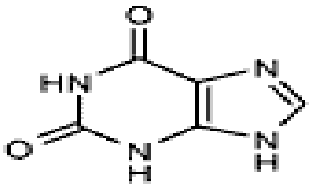


وهناك اثنان من قواعد البيورين الثانوية هما Xanthine and Hypoxanthine الموجودان كمركبات وسطية ناتجة من العمليات الايضية للادينين والزانثين.

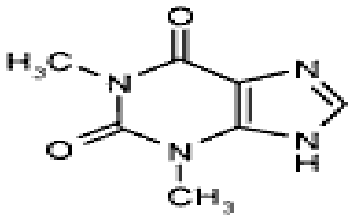
<u>في النبات</u> توجد مجموعة من قواعد البيورين التي تحتوي معوضات مثل المثيل, وتمتلك العديد من هذه القواعد خصائص عقاقيرية منبهة مثل:

1- **<u>القهوة</u>: وتحتوي على القاعدة البيورينية Caffine**
2- **<u>الشاي</u>: ويحتوي على Theophylline**
3- **<u>الكاكاو</u>: ويحتوي على Threobromine**

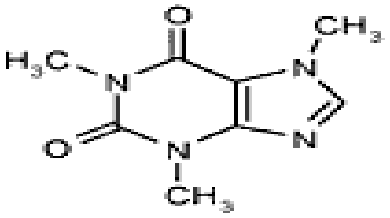
وكما موضح تراكيبهم الكيميائية التالية:



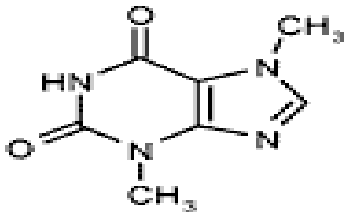
Xanthine
(dioxypurine)



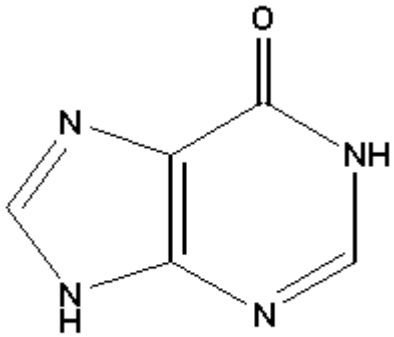
Theophylline
(1,2-dimethylxanthine)



Caffeine
(1,3,7-trimethylxanthine)



Theobromine
(3,7-dimethylxanthine)



Hypoxanthine

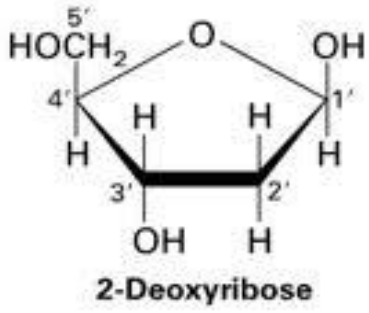
وهناك ايضا قواعد بيورينية وبايريميدينية اخرى لكن توجد بنسب ضئيلة في الاحماض النووية للبكتريا والفايروسات وكذلك توجد في الحامض النووي الرايبوزي الناقل لكل من الخلايا بدائية وحقيقة النواة وفي الحامض النووي الرسول لخلايا الحيوانات الثدية.

مركبات النيوكليوسيد والنيوكليوتيد ومشتقاتهما:

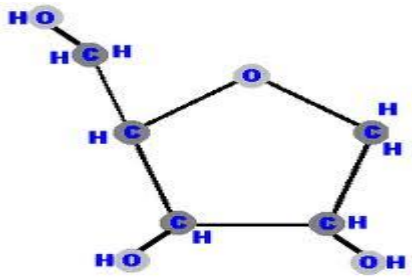
1- النيوكليوسيد:

يتالف من قاعدة بيورين او بايريميدين متصلة بوحدة سكر (رايبوز او دي اوكسي رايبوز) وتكون الاصرة الرابطة بينهما متصلة بذرة نتروجين للقاعدة النتروجينية (الموقع 1 في البايريميدين والموقع 9 في

البيورين مع الموقع 1 في السكر) وتدعى هذه الاصرة بـ N- glycosidic bond وتسمى النيوكليوسيدات الاربع الرئيسية بـ Adenosine, Guanosine, Cystidine, Uridine.

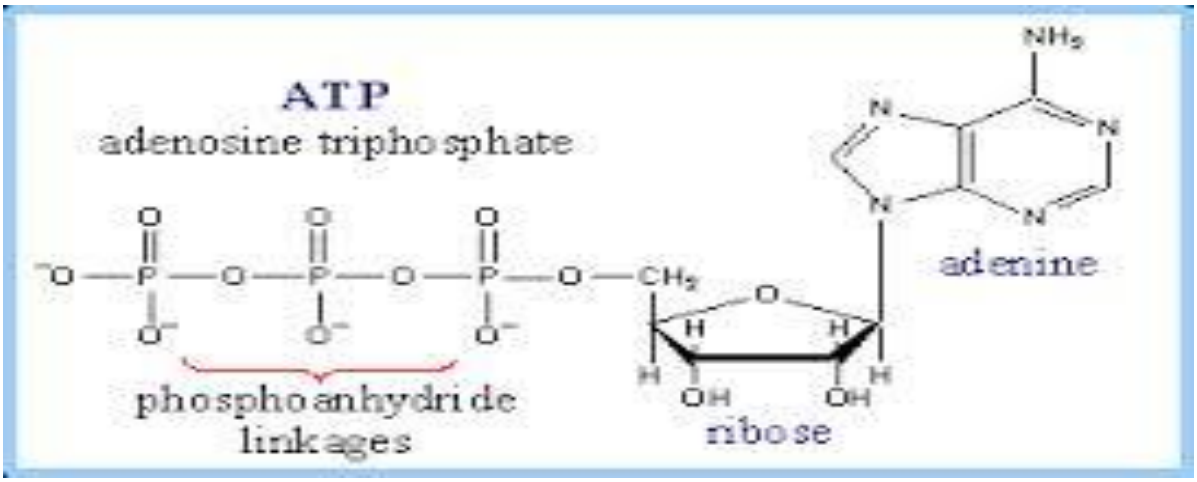


2-Deoxyribose



2- النيوكليوتيد:

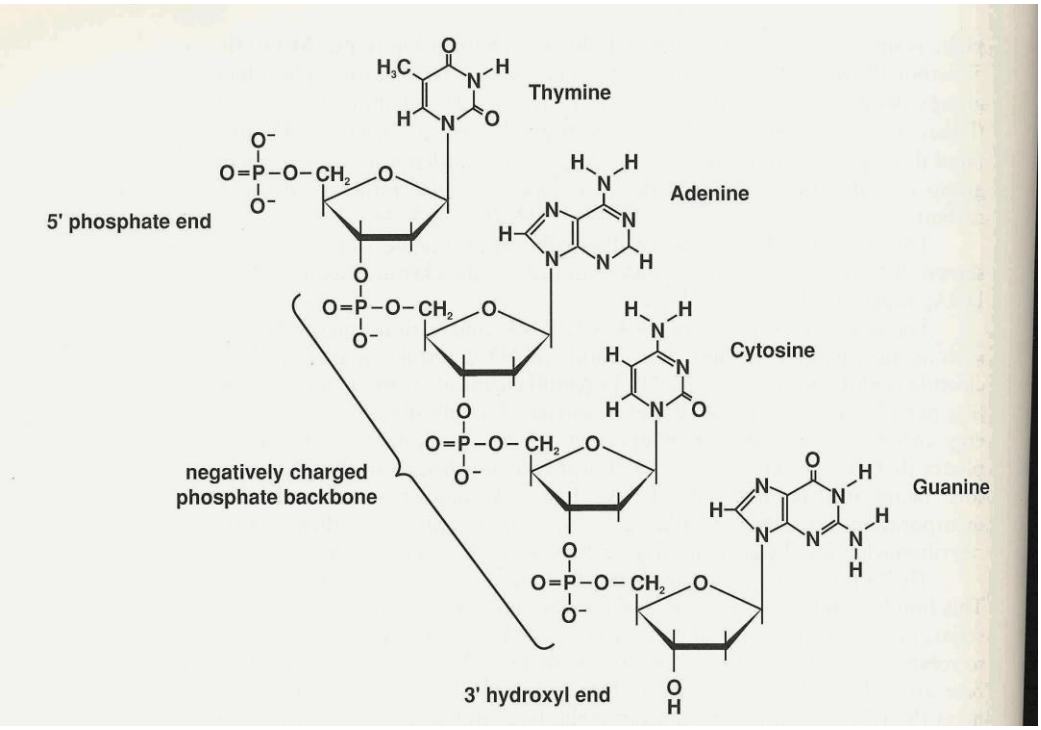
وهو نيوكليوسيد مفسفر (نيوكليوسيد + حامض الفسفوريك) حيث تكون فيه مجموعة الهيدروكسيل او اكثر للسكر الرايبوزي او دي اوكسي رايبوز متأسترة مع حامض الفسفوريك, ويكون موقع الارتباط في الاواصر`3 و `5 في السكر. كما يوجد العديد من النيوكليوتيدات ومشتقاتها بصورة حرة في الانسجة وهي تشارك في العمليات الايضية المختلفة مثل ATP, ADP, AMP الموضح تركيبه الكيميائي التالي:



الاحماض النووية Nucleic acids :

تمثل النوع الرابع للجزيئات الحياتية الكبيرة الموجودة في الخلية الحية وتتكون من وحدات متكررة من

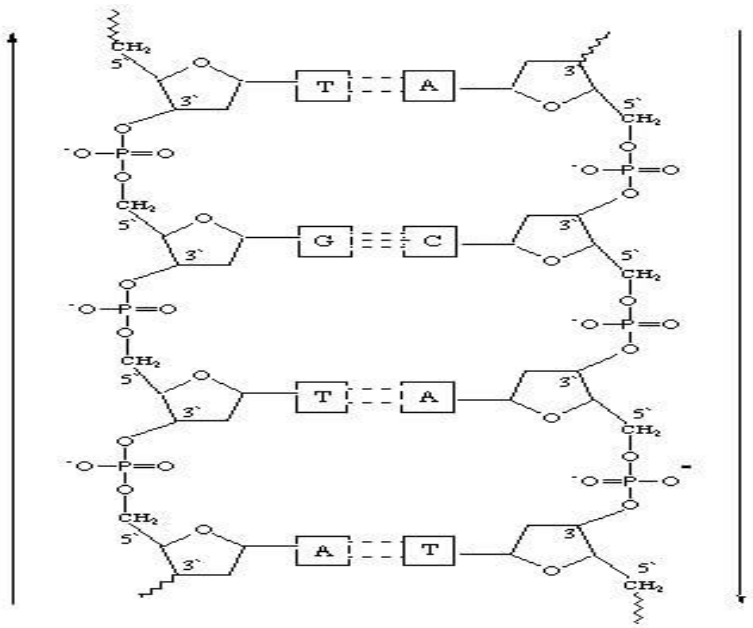
النيوكليوتيدات المرتبطة مع بعض بواسطة الاواصر`3 -`5 فوسفات ثنائية الاستر حيث ترتبط `3- OH للسكر في جزيء النيوكليوتيد الواحد مع مجموعة الفوسفات في `5-OH للسكر في جزيء النيوكليوتيد الذي يليه وبالتالي تتكون الاحماض النووية من عمود فقري من وحدات السكر والفوسفات المتعاقبة تبرز عنه القواعد النتروجينية وكما موضح في الشكل التالي:



ويوجد نوعان من الاحماض النووية هما:

1- الحامض النووي دي اوكسي رايبوز (Deoxyribo Nucleic Acid (DNA) :

يعتبر الـ DNA عنصر الوراثة في الخلية وان المعلومات الوراثية تكمن في التسلسل المحدد للقواعد النتروجينية التي تؤلف سلسلة DNA , كما انه يحتوي على الجين GENE الذي هو جزء صغير معين من DNA (الكروموسوم) وهو دالة يحمل المعلومات الوراثية لبروتين واحد معين.



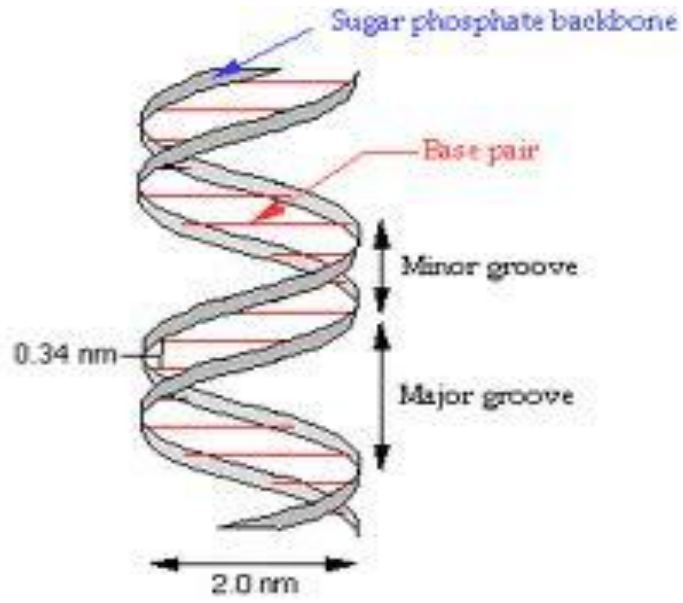
خصائصه:

1- **تحتوي الخلايا بدائية النواة على جزيء واحد من DNA وله وزن جزيئي يزيد على 2 * 109 ويشكل حوالي 1% من وزن الخلية الكلي.**

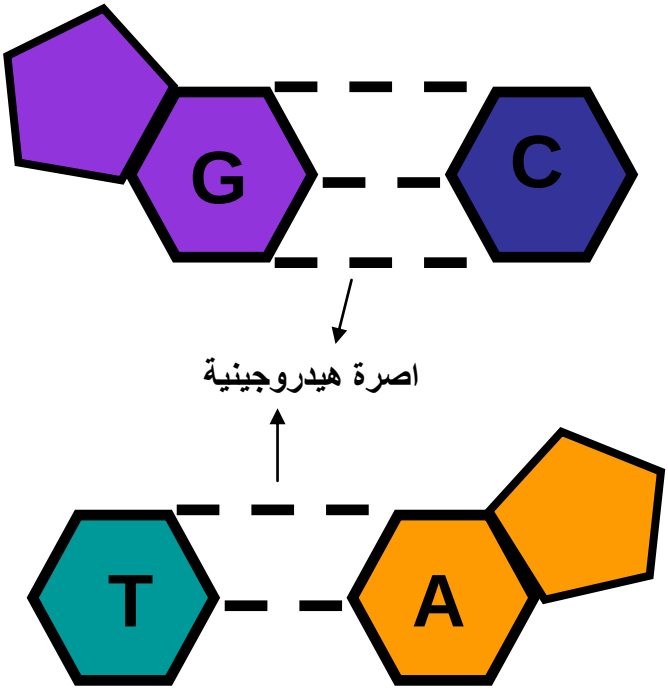
2- **تحتوي الخلايا حقيقة النواة على عدد من جزيئات DNA وتكون عادة متحدة مع بروتينات قاعدية كالهستون والبروتامين ويتحدد وجود جزيئات DNA في نواة الخلية وبصورة متخصصة في الكروموسومات.**

3- **يحتوي DNA في جميع انواع الخلايا على اربح وحدات رئيسة من النيوكليوتيدات الاحادية هي CMP, TMP, GMP, AMP متصلة بترتيب محتلف بواسطة الاواصر`3 -`5 فوسفات ثنائية الاستر.**

4- **يتالف DNA من سلسلتين طويليتين مزدوجتين لمتعدد النيوكليوتيد وتكون وحدات السكر فيه نوع دي اوكسي رايبوز.**



5- لقد وجد العالم Chargaff والعاملون معه في 1950 ان مجموع نيوكليوتيدات البيورين مساوية لمجموع نيوكليوتيدات البايريميدين في جزيء DNA حيث ان تكافؤ القواعد النتروجينية ادى الى اقتراح بان في جزيء DNA يقترن الادينين مع الثيامين (A = T) باصرتين هيدروجينيتين والكوانين مع السايتوسين (G = C) بثلاث اواصر هيدروجينية وكما موضح في الشكل التالي:



نموذج Watson- Grick لتفسير تركيب جزيء DNA:

لقد افترض العالمان واتسون وغريك عام 1953 نموذجا ثلاثي الابعاد لتركيب DNA بالاعتماد على نتائج التحليل بالاشعة السينية وتكافؤ القواعد النتروجينية وغيرها من الخصائص الكيمياوية والفيزياوية لجزيء DNA وكذلك افتراض الميكانيكية التي بواسطتها يتم تكرار المعلومات الوراثية, حيث يشير النموذج الى:

1- ان جزيء DNA يتكون من سلسلتين حلزونيتين من متعدد النيوكليوتيد ملتفتين حول محور واحد لتكوين حلزون مزدوج Double Helix وان هاتان السلسلتان تسيران باتجاهين متعاكسين وغير متوازيتين.

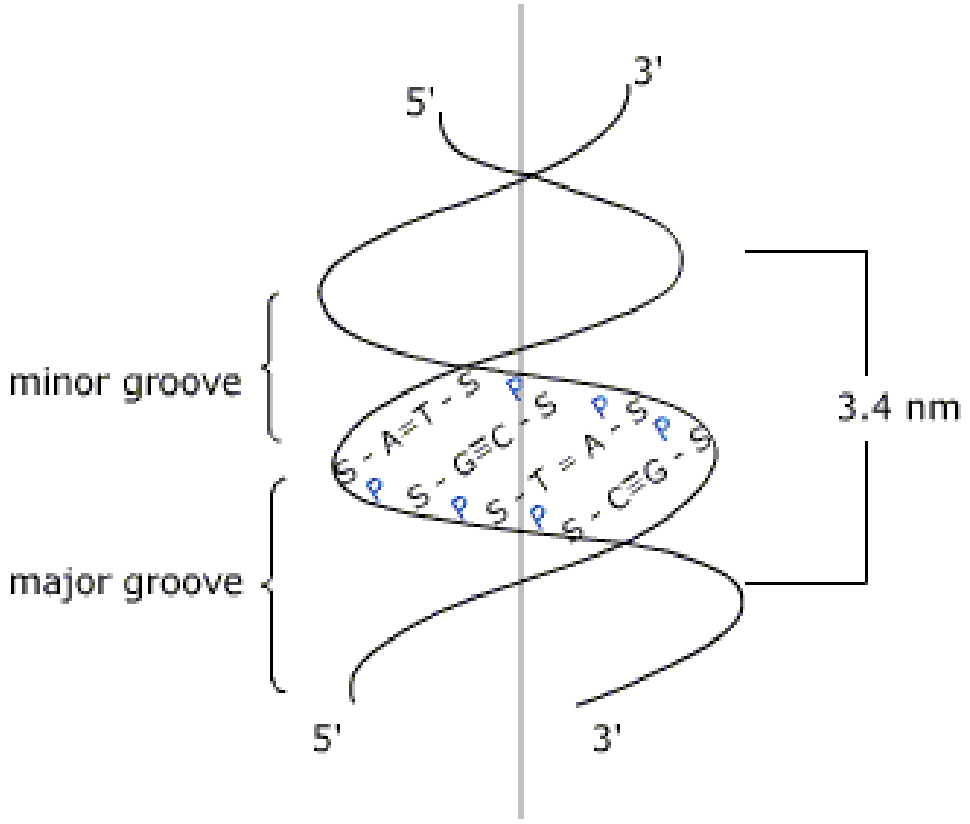
2- تقترن قواعد السلسلة الاولى بالمستوى نفسه مع قواعد السلسلة الثانية.

3- ان قواعد البيورين والبايريميدين لكل سلسلة تكون مرتبة الى الداخل من الحلزون المزدوج وان مستوياتها توازي احداها الاخرى.

4- يتم الاقتران بين القواعد التي تتلائم داخل التركيب فقط بواسطة اواصر هيدروجينية.

5- ان ازواج القواعد المقترنة الملائمة هي A = T, G = C والتي تعطي اعظم ثبات واستقرار لـ DNA.

وكما موضح في الشكل التالي:

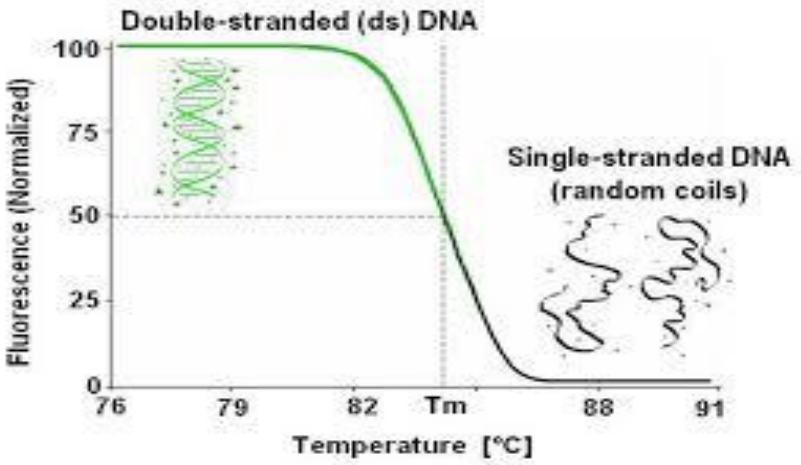


الخواص الفيزياوية لجزيء DNA :

يمكن فصل وتنقية جزيء DNA الطبيعي بشكله الحلزوني المزدوج من خلايا ممزقة بواسطة الاستخلاص بمحلول ملحي مخفف يتبعه ترسيب بالكحول البارد حيث يكون جزيء DNA عديم الذوبان فيه ويمكن تنقيته بواسطة احدى طرق التحليل الكروموتوغرافي, وان اهم الخصائص الفيزيائية لجزيء DNA هي:

1- درجة ذوبان جزيء DNA :

تتحطم جزيئات DNA بزيادة قليلة في درجات الحرارة وهي عكس البروتينات التي تفقد صفاتها الطبيعية بصورة تدريجية في مدى واسع من درجات الحرارة, حيث ان نقطة التحول الحاد تشبه درجة الذوبان الحادة للبلورات العضوية البسيطة وتعرف الدرجة الحرارية التي يحدث فيها تغير الصفات الطبيعية او تحطيم جزيء DNA بدرجة الذوبان Melting وتختلف درجة الذوبانية باختلاف نماذج جزيء DNA في الخلايا. كما ان التعيين الدقيق لدرجة ذوبان نماذج متعددة من DNA وتحت ظروف ثابتة من درجة حامضية وقوة ايونية يمكن ان تعطينا بصورة دقيقة التكوين القاعدي لجزيء DNA معين وكما موضح في المخطط التالي:



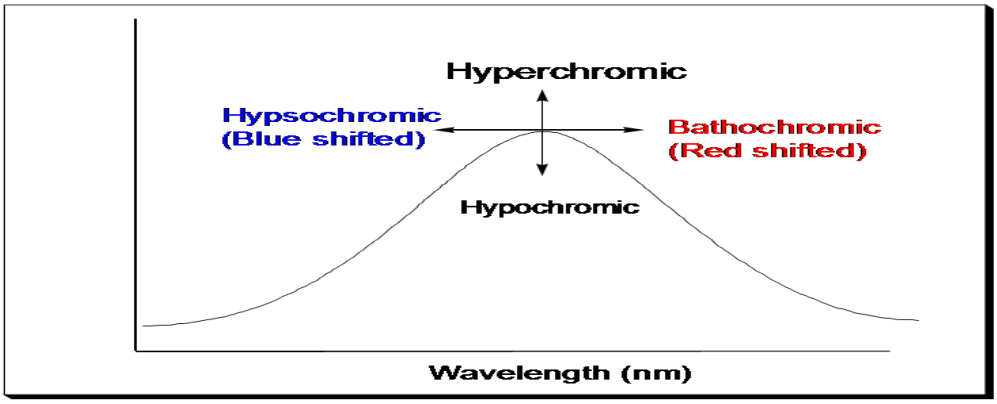
2- تغير الصفات الطبيعية (المسخ) لجزيء DNA :

يكون الحلزون المزدوج لجزيء DNA ثابتا تماما عند دالة حامضي تساوي 7 ودرجة حرارة اعتيادية ولكن التغير المفاجيء العالي للدالة الحامضية ودرجة الحرارة اكثر من 90 درجة مئوية او تعرضه لتركيز عال للكحول واليوريا وبعض المواد الاخرى فانها تسبب تغيرا في التواءاته الحرزونية وانعدام في ترتيبها وهي عوامل مشابه لتلك العوامل المؤثرة على البروتينات والتواءاتها. كما ان جزيء DNA الطبيعي يكون ثابت التركيب بواسطة قوتين هما الاصرة الهيدروجينية والهايدروفوبيك, واذا

اعيقت احدى هاتين القوتين او كلتاهما فان الحلزون المزدوج يعاني من انفكاك التواءاته الى التواءات مبعثرة وغير مرتبة غير انه لا يحدث اي كسر للاواصر التساهمية في هيكل جزيء DNA .

3- ظاهرة Hyperchromic :

وهي الظاهرة التي تمتص فيها النيوكليوتيدات والاحماض النووية الاشعة الضوئية فوق البنفسجية بقوة عند 260 نانومتر وعندما يمسخ جزيء DNA الطبيعي فهناك زيادة نشيطة في الامتصاص الضوئي عند 260 نانومتر. حيث ان نسبة ازدياد امتصاص الضوء عند التسخين يتناسب مباشرة مع كمية ازواج القواعد A = T لذا يمكن حساب التكوين القاعدي لجزيء DNA بواسطة قياسات الطيف الضوئي لتاثير الزيادة الضوئية المصاحبة للحرارة وكما موضح في المخطط التالي:



الطفرة الوراثية Mutation :

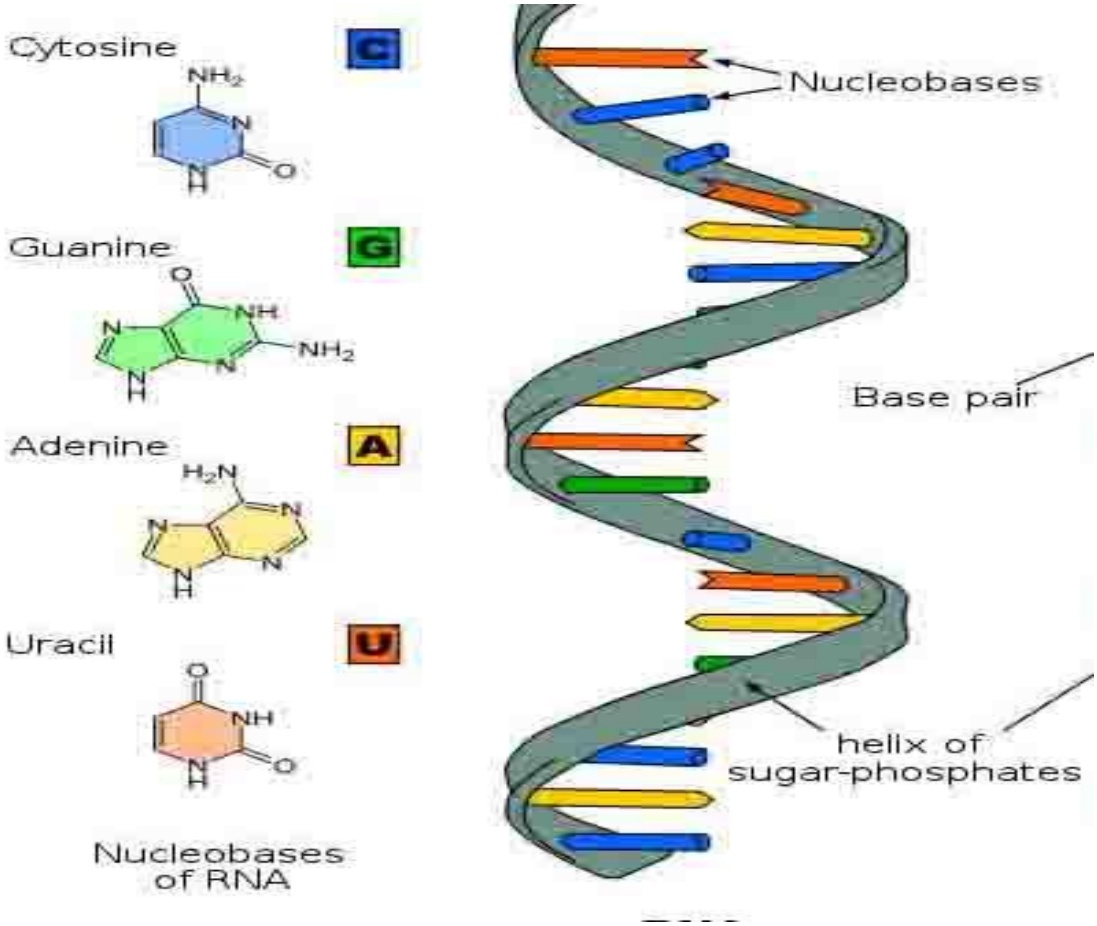
هي وحدة نيوكليوتيد واحد يتم فيها احلال قاعدة بيورين محل قاعدة بايريميدين وبالعكس مثل الادينين محل الاديني محل الثايمين والكوانين محل السايتوسين وفي بعض الاحيان تحذف عدة نيوكليوتيدات فتسبب الطفرة او مرض معين.

العوامل المؤثرة على الطفرة الوراثية:

1- تحدث تغيرات كيمياوية او فيزياوية لجزيء DNA تتوارثها الاجيال حيث تتكون بروتينات يكون تسلسل احماضها الامينية متغيرا نتيجة تغير وحدات النيوكليوتيد وغالبا ما تكون هذه البروتينات المريضة تنقصها الفعالية الحيوية الطبيعية التي قد تؤدي الى موت الكائن الحي.
2- الطاقة الاشعاعية على شكل اشعة سينية او الفوق البنفسجية.
3- عوامل كيمياوية لها القدرة على الارتباط الكيمياوي مع القواعد النتروجينية في جزيء DNA المتحورة, كما ان بعض العوامل لها القدرة على حذف او ادخال قواعد نتروجينية.

2- الحامض النووي الرايبوزي (RiboNucleic Acid (RNA) :

يتالف جزيء RNA من سلسلة طويلة واحدة لمتعدد النيوكليوتيدات وتكون وحدات السكر فيها الرايبوزوتحتوي السلسة على القواعد الرئيسية الاربع وهي Adenine, Guanine, Uracil, and Cytosine , كما تحتوي على قواعد تكون من مشتقات القواعد الرئيسية الاربع او على قواعد نتروجينية نادرة مثل Pseudouridylic acid . ويتكون جزيء RNA من ثلاثة انوع رئيسية هي tRNA, rRNA, mRNA وتم اكتشاف 8 انواع اخرى جديدة هي: snRNA (small nuclear), snoRNA (small nucleolar), scaRNA (small cajal body-specific), miRNA (micro), siRNA (small interfering), gRNA (guide), eRNA (efference),tmRNA . وتوجد باشكال جزيئية متعددة وفي بكتريا E. Coli , حيث يكون معظم RNA موجودا في السايتوبلازم غير انه في الخلايا حقيقة النواة يكون منتشرا في النواة وفي الرايبوسومات والمايتوكوندريا وكذلك في السايتوبلازم ويوضح الشكل التالي تركيب جزيء RNA :



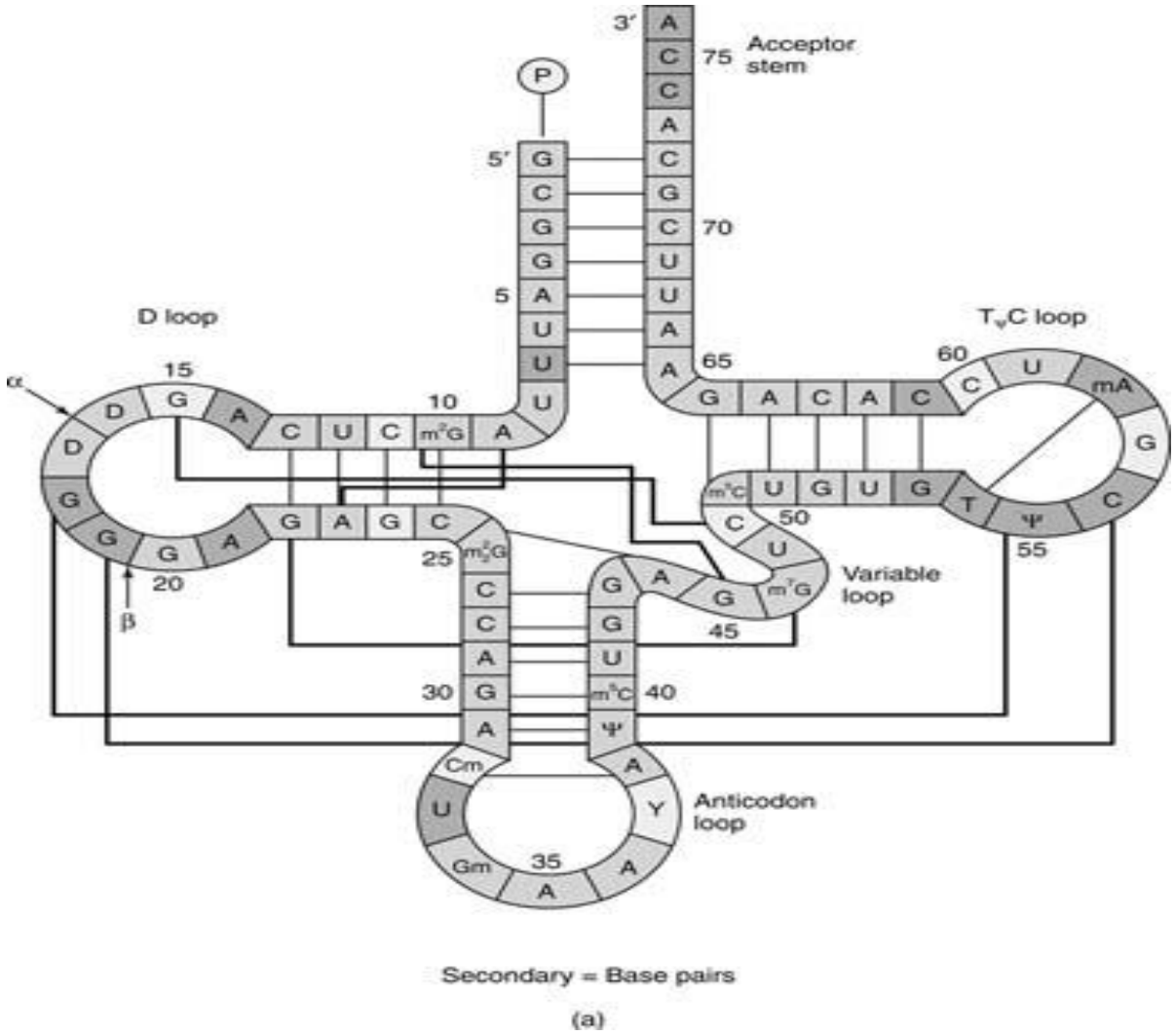
وسوف نتطرق للانواع الثلاثة الرئيسية وخصائصها وهي:

1- الحامض النووي الرايبوزي الناقل Transfer RNA :

خصائصه:

1. **يوجد في السايتوبلازم ويشكل 10-15% من RNA الكلي للخلية.**
2. **تعمل جزيئات tRNA على نقل الاحماض الامينية الى مراكز محددة في مواقع تكوين البروتين.**
3. **يتخصص جزيء tRNA وحد لكل حامض اميني وقد يصل عدد الجزيئات الى 10^8 جزيئة في الخلية الحيوانية الواحدة.**
4. **يتراوح طول السلسلة النيوكليوتيدية المكونة لجزيء tRNA من 67-85 وحدة نيوكليوتيد.**
5. **يحتوي جزيء tRNA بالاضافة الى النيوكليوسيدات الاربع الرئيسية الشائعة الى رايبونيوكليوسيدات اخرى نادرة وغير اعتيادية تساعد في تخصص RNA .**
6. **لجزيء tRNA تركيب ثالثي يتضمن مناطق حلزونية والتفافات حيث ان السلسلة النيوكليوتيدية لجزيء RNA تكون تركيبا له شكل ورقة البرسيم.**
7. **ان احد طرفي جزيء tRNA ينتهي بمتخلف ادينوسين- `3 وهو الطرف المتاستر مع الحامض الاميني المعين.**
8. **ان كل جزيئة tRNA تحتوي على ثلاثة نيوكليوتيدات متعاقبة ومحددة وتشغل موضعا معينا واحدا في التركيب الذي يشبه ورقة البرسيم وتدعى هذه بالدالة المقابلة او المكملة Anticodon حيث يكون كل من الدالة المقابلة مكملة لتعاقب نيوكليوتيد ثلاثي معين في mRNA والذي يسمى بالشفرة Codon والاخير متخصص لحامض اميني معين.**

ويوضح الشكل التالي تركيب عام لـ tRNA (ورقة البرسيم) للاطلاع فقط



(a)

2- <u>الحامض النووي الرايبوزي الرايبوسومي</u> Ribosoal RNA :

<u>خصائصه</u>:

1. **يؤلف 80% من تركيب الرايبوسومات في الخلية حيث تحتوي دقائق الرايبوسومات التي يبلغ قطرها حوالي 20 نانومتر على بروتين و RNA (الرايبوسومات هي مواقع لتكوين البروتين).**
2. **تشخص الرايبوسومات بدلالة معامل الترسيب العائدة لها والتي يعبر عنها بوحدات Suedberg (S) حيث في الخلية الحيوانية يوجد 5 * 10^6 من الرايبوسومات يترسب كل منها تقريبا عند 80S وفي البكتريا 70S .**

3. تتالف الرايبوسومات من وحدتين ثانويتين مختلفتين في الحجم تعملان كوحدة متكاملة في التكوين الحياتي للبروتينات ويحوي تركيب كل من هاتين الوحدتين على RNA الرايبوسومي الذي يؤلف اكثر من النصف بينما يؤلف البروتين الجزء المتبقي.
4. تحتوي الوحدة الثانوية الصغيرة للرايبوسوم على جزيء RNA الرايبوسومي واحد وعدد من البروتينات بينما تحتوي الوحدة الكبيرة على جزيئتين من RNA الرايبوسومي وعدد من البروتينات.
5. يحتوي RNA الرايبوسومي على القواعد النتروجينية كوانين وسايتوسين بنسبة 50-60% من التركيب الكلي كما يحتوي على قواعد نتروجينية نادرة اخرى.
6. لجزيء RNA الرايبوسومي تركيب ثالثي يحتوي على مناطق حلزونية مزدوجة واخرى منفردة, وتتمركز اغلب جزيئاته على سطح الرايبوسومات وبالتالي يسهل تداخله مع مكونات RNA الاخرى اللازمة لعملية تكوين البروتينات.

3- الحامض النووي الرايبوزي الرسول Messenger RNA :

خصائصه:

1. يؤلف جزيء mRNA 3-5% من RNA الخلية ويتميز باتحاده العكسي مع الرايبوسومات مكونا Polysomes.
2. يوجد حوالي 1000 جزيء mRNA في بكتري E. Coli وعندما يكون معدل طول السلسلة البروتينية 300-500 حامض اميني يكون طول جزيء mRNA المطابق 900-1500 نيوكليوتيد.
3. ان كل جزيء mRNA يحمل شفرات تحدد تكوين ونوع واحد من البروتين او تحمل شفرات تحدد تكوين اكثر من نوع واحد من جزيئات البروتين وتدعى Polycistronic mRNA وهي تحتوي على عدد اكثر من النيوكليوتيدات.
4. تتميز جزيئات mRNA في بعض الخلايا حقيقة وبدائية النواة باحتوائها على متخلفات ادينوسين متعاقبة ومتصلة عند الطرف `3 ويتراوح عددها 60-200.
5. تمتلك جزيئات mRNA تركايب مجسامية مختلفة.
6. تتكون جزيئات mRNA داخل نواة الخلية بالية معينة تدعى Transcription بحيث يكون تسلسل القواعد النتروجينية في جزيء mRNA مكملا" لتسلسل القواعد

النتروجينية في سلسلة الحامض النووي DNA بعد ذلك تنتقل جزيئات mRNA المختلفة الى الرايبوسومات حيث تحدد ترتيب وتعاقب الاحماض الامينية خلال تكوين البروتينات.

7. يبلغ نصف عمر mRNA في البكتريا اقل من دقيقتين وهو وقت طويل نسبيا اذا ما قورن بالوقت 10-20 ثانية وهو الوقت اللازم لتكوين جزيئة بروتين كاملة.
8. يكون نصف عمر mRNA في الخلايا الحيوانية بضع ساعات او ايام حيث تكون سرعة تكوين البروتين بمعدل 100 اصرة ببيتيدية في الدقيقة الواحدة.

تستخدم مجموعة من التقنيات في دراسة الجينات الوراثية للامراض الوراثية والمزمنة والسرطانية وتشخيصها وسوف نتطرق الى احدى هذه التقنيات وهي:

Polymerase Chain Reaction (PCR) Techniuqe

ان التطور في مجال التكنولوجيا الحيوية والذي يقوم على التعامل مع الحامض النووي DNA بشكل اساسي استدعى العلماء الى ايجاد طريقة او تقنية تساعد على مضاعفة كمية الحامض النووي DNA بشكل كبير. ولقد ادت المحاولات العديدة للعلماء الى اكتشاف تقنية PCR عام 1983 من قبل العالم كيري مولس الذي حصل على جائزة نوبل في الكيمياء عام 1993, فكانت هذه التقنية بوابة لكثير من التطورات المتسارعة في مجال التكنولوجيا الحيوية. حيث تقوم فكرة تقنية PCR إلى القيام بتضخيم جزيئات قليلة من الحامض النووي DNA ، بعد استخلاصه من خلايا أو سوائل الجسم وبالتالي الحصول على كميات كبيرة منها والتى تمكننا من إجراء التحليل عليه. يمكن اعتبار تقنية PCR ترجمة مبسطة لعملية استنساخ الحامض النووي DNA أثناء الانقسام الخلوي ولكن كان من عيوب هذه التقنية عدم وجود نظام اصلاح اخطاء الارتباط الخاطيء. ولكي يتم هذا الاسنتساخ، لا بد من توفر مواد معينة تساعد على ذلك :

1- جهاز للتحكم بدرجات حرارة التفاعل بشكل دقيق ومتتالي (الدورة الحرارية Thermocycle):

يقوم هذا الجهاز بتغير درجة الحرارة بشكل سريع, لان تغير درجة الحرارة هو الاساس الذي تقوم عليه فكرة هذه التقنية. .

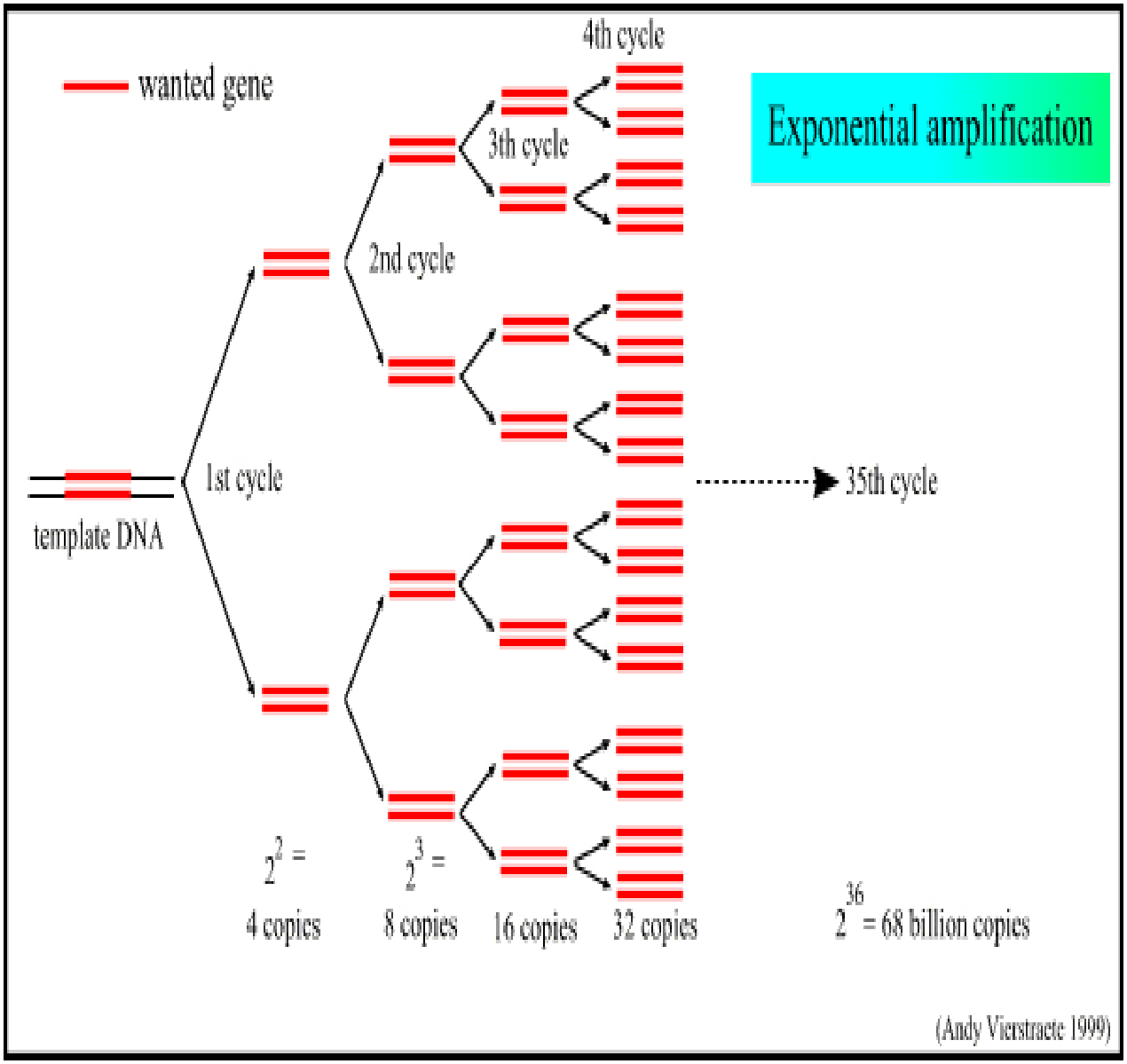
2- انزيم Taq polymerase: وهو الانزيم الذي يقوم ببناء وترتيب القواعد النتروجينية, حيث يجب ان يكون مقاوم للحرارة ليتمكن من العمل. وقد استخلص هذا الانزيم من بكتريا الينابيع الحارة المسماة Thermus aquaticus.

3- وجود نسخة من الحامض النووي DNA المراد نسخه.

4- مجموعة متفرقة من القواعد النتروجينية A, G, T, C ليتمكن الانزيم من ترتيبها في مواقعها اثناء عملية نسخ الحامض النووي DNA.

5- Primer : وهو قطعة صغيرة من الحامض النووي DNA ليتكمن الانزيم من بدء البناء والنسخ عليها.

6- محلول او وسط (dNTPs) ليتم فيه التفاعل والذي يختلف من تفاعل لاخر.



عملية النسخ:

بعد وضع الحامض النووي المراد نسخه مع البرايمر وانزيم البوليميز ومجموعة من الاحماض النووية في انبوبة داخل جهاز التحكم الحراري فان هناك ثلاثة مراحل منفصلة تمر بها عملية النسخ وهي:

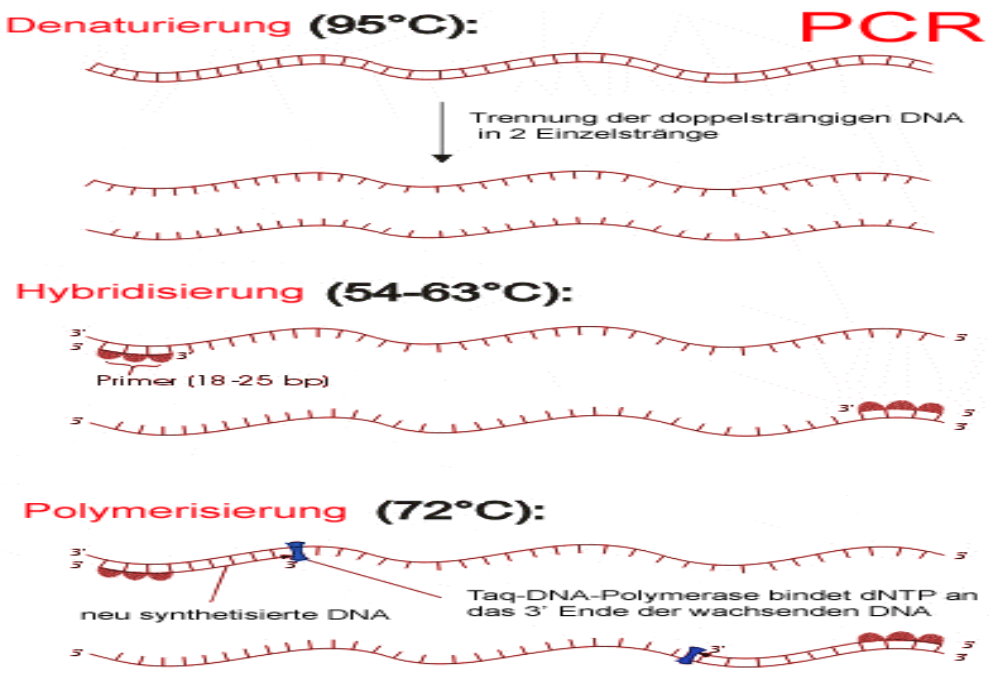
1- **مرحلة التفكيك Denaturation** : ويتم فيها رفع درجة الحرارة الى 94 مئوية لغرض فك ارتباط الحامض النووي الاصلي.

2- **مرحلة الالتصاق Annealing** : ويتم فيها خفض درجة الحرارة 55-60 مئوية لكي يقوم البرايمر بالارتباط فيزيائيا بواسطة الروابط الهيدروجينية مع الحامض النووي الاصلي.

3- **مرحلة الامتداد Extension** : ويتم فيها رفع درجة الحرارة الى 75 مئوي ليقوم البرايمر بعمله في بناء الحامض النووي الجديد.

وهذه المراحل الثلاث تعتبر دورة كاملة حيث يصبح فيها الحامض النووي DNA الاصلي قد تضاعف, وتعتمد كمية ناتج الحامض النووي على عدد الدورات.

وكما موضح في المخطط التالي:



تطبيقات PCR :

تستخدم تقنية PCR في مجالات عديدة مثل:

1. الكشف المباشر للعامل الممرض (جرثومي – فيروسي – طفيلي...)

2. تحديد الحمل الفيروسي Viral Load وتحديد إمكانية المعالجة أم لا

3. تحديد الأنماط الجينية Genotyping للفيروس الكبدي C

4. الأمراض الوراثية

5. تشخيص الأمراض السرطانية بالكشف الجيني للتوضع الغير طبيعي

6. تعيين الأنماط النسيجية HLA- tissuc typing في مجال زراعة الأعضاء

8. تلعب تقنية PCR دوراً هاماً في الطب الجنائي والشرعي.

وهناك نوعان من تقنية PCR:

1- PCR العادي: وهو ما تم شرحه اعلاه.

2- Real Time PCR (RT-PCR): وهو يقوم على نفس المبدأ لكن الخلاف الوحيد يكون مرتبط الجهاز بكمبيوتر لتحديد الوقت الحقيق لبدا التفاعل ومن ثم الكمية الحقيقية لعدد نسخ الحامض النووي DNA ويعتمد ذلك على وجود قواعد نتروجينية حرة مشعة لتحديد ذلك مما يسهل على الباحثين الوقت لتحدد وجود الجين بدون الوصول الى نهاية الدورات الحرارية المحددة.

أخيراً وليس أخرا، كانت تقنية PCR تستخدم في تسعينيات القرن الماضي كاختبارات استقصائية متممة، ولكن في نهاية القرن العشرين بدأت هذه التقنية تحل محل تقنيات كثيرة أخرى لأنها أثبتت فعالية كبيرة ودقة ممتازة. وفي مطلع القرن الواحد والعشرين وبعد إتمام سلسلة الجينوم البشري، أصبح ينظر إلى كامل هذا القرن بأنه قرن الجينوميات Genomics وسيكون لتقنية PCR دوراً أساسياً في هذه الثورة العلمية الكبرى مستقبلا".

أسئلة الفصل السادس:

س1/ اذا كان السكر المرتبط بالقاعدة النتروجينية من نوع 2- دي اوكسي فكيف يتم تسمية النيوكليوسيدات الاربع الرئيسية؟ موضحا تركيبهم الكيميائي.

س2/ لماذا جميع النيوكليوتيدات المحتوية على فوسفات هي أحماض؟

س3/ اكتب التركيب الكيميائي لثلاث نيوكليوتيدات مرتبطة مع سكر دي اوكسي الموجودة في الاحماض النووية DNA , RNA للخلايا؟

س4/ ما هي وظيفة كل من حامض الاديناليك وحامض اليوريداليك؟

س5/ كيف يتكون AMP الحلقي؟ وما هي الوظائف التي يقوم بها في الانسان والحيوان؟

س6/ ماهو الفرق بين الاحماض النووية DNA و RNA من ناحية التركيب الكيميائي؟

س7/ ماهي اوجه الاختلاف بين الاحماض النووية الدي اوكسي الرايبوزية المعزولة من انواع مختلفة من الكائنات؟

س8/ ارسم مخطط يوضح التاصر الهيدروجيني بين السلسلتين المتقابلتين (T=A) لجزيء DNA ؟

س9/ ارسم مخطط يوضح التاصر الهيدروجيني بين السلسلتين المتقابلتين (G=C) لجزيء DNA ؟

س10/ مالمقصود بدرجة الذوبان؟ ولماذا تزداد درجة الذوبان بصورة خطية مع ازدياد ازواج القواعد G=C ؟

س11/ ارسم مخطط يوضح بالتفصيل منحنى درجة الذوبان لـ DNA البكتيري؟

س12/ لماذا تمتص النيوكليوتيدات الطليقة ضوءا" اكبر؟

س13/ ما المقصود بالطفرة الوراثية؟ وماهي العوامل المؤثرة عليها؟

س14/ اذكر ثلاث خصائص لكل من:-

1- tRNA. 2- mRNA. 3-rRNA

الفصل السابع

الهرمونات

Hormones

المقدمة:

ان كلمة هرمون مشتقة من الاغريقية وتعني التحفز او توقض غير ان قسما من الهرمونات لها صفة تثبيطية (مثل بعض هرمونات تحت المهاد) وعليه فان الهرمونات هي مركبات كيميائية منظمة تخلق من خلايا خاصة وتفرزها الغدد الصماء في الدم مباشرة, حيث يقوم الدم بحملها الى العضو المستهدف لأداء وظيفة معينة وتوجد بتراكيز واطئة جدا" $10^{-9} - 10^{-15}$ مول/لتر. كما ان أكثر ما يميّزالهرمونات هو أنها تُفرز في مكان الغدد الصمّاء وتؤثر في مكان آخر بعيداً عنه, ويسمى المكان الذي يؤثر فيه الهرمون (بالعضو الهدف). حيث ترتبط هذه الهرمونات بمستقبلات خاصة موجودة على سطح الخلية (الغشاء الخلوي) أو في النواة. كما ان أجسام الكائنات الحية متعددة الخلايا تتكون من أجهزه عديدة و لايعمل كل جهاز بصورة منفصلة عن الأخر و إنما يوجد نوع من الترابط المنظم بينهم حيث يكون الترابط بينهم من خلال مسارين هما:

1- المسار العصبي: المنظم هنا يكون المخ الذي يستقبل الاشارات العصبيه من الاجهزة المختلفه و يجيب عليها من خلال الاعصاب .

2- المسار الكيميائي: عبارة عن الغدد الصماء وهي غدد تقوم بإفراز مركبات كيميائية تسمى هرمونات.

- تسمى الصماء لانها تفرز افرازاتها إلى الدم مباشرة دون المرور في قنوات.

ويترابط المساران في:

1- يعمل المسارين في صوره متوازنه و مترابطه مما يؤدي في النهايه الى تنظيم دقيق لجميع العمليات الحيويه في جسم الكائن الحي.

2- يوجد تنسيق و تكامل بين الجهاز العصبي و الهرمونات يتم اساسا عن طريق الغده النخاميه بدورها تتحكم في نشاط عدد من الغدد الصماء الاخرى .

وظائف الهرمونات:

1- تعمل كمواد محفزه و تلعب دوراً كبيراً في تنظيم وظائف الجسم .

2- ترتبط الهرمونات بمستقبلات موجودة على سطح الخلية (الغشاء الخلوي) أو في سايتوبلازم الخلية، هذه المستقبلات عبارة عن بروتينات.

3- الارتباط بين الهرمونات و المستقبلات يؤدي إلى إحداث تغييرات في نشاط الخلية.

ومن الامثلة على التغييرات التي تحدث في وظائف الهرمونات:

1- زياده في انتاج البروتينات و الانزيمات في الخليه

2- زياده في نشاط بعض الانزيمات

3- زياده في انقسام الخليه

4- تغيير في نفاذية الغشاء الخلوي لبعض الجزيئات و هذه التغيرات تؤدي الى احداث التغير المطلوب.

نقاط التشابه مع الانزيمات:

1- كلاهما يعمل كمحفز للعمليات الحيويه.

2- كلاهما يحتاج اليه الجسم بكميه قليله.

3- كلاهما لا يستهلك اثناء التفاعل.

نقاط الاختلاف مع الانزيمات:

1- يتم تصنيع الهرمون في عضو غير العضو المستهدف.

2- يتم إفراز الهرمونات الى الدم اولا حيث يتم نقل هذه الهرمونات بسرعة شديدة من خلال الدورة الدموية الى العضو المستهدف (بالتالي تركيز الهرمونات في الدم هو مقياس لنشاط الغدد الصماء).

3- الانزيمات تكون دائما بروتينات في طبيعتها اما الهرمونات تختلف في تركيبها الكيميائي .

مستقبلات الهرمونات:

تتاثر الخلية الهدف بهرمون معين دون غيره بسبب وجود مركبات بروتينية متخصصة (بروتينات سكرية على الاغلب) لها تخصص وميل شديدين للهرمون وتدعى هذه المركبات بالمستقبلات وتوجد في الدم والانسجة حيث يحتوي الدم على بروتينات متخصصة (مستقبلات) مختلفة ذات ألفة اختيارية لمختلف الهرمونات المتواجدة في الدم. تمتلك المستقبلات تركيبا مجساميا ملائما" لاستقبال الهرمون, حيث يبتدأ الهرمون تأثيراته الحيوية بواسطة ارتباطه بمستقبل معين . كما ينتهي العمل التحفيزي للهرمون عند انفكاكه عن المستقبل. يعتبر المستقبل احد مكونات الخلية او ناتج فعالية الخلية نفسها وقد تكون المستقبلات على سطح الخلية الهدف او داخلها. حيث ان جميع المستقبلات بغض النظر عن كونها مستقبلات لهرمونات ببتيدية او ستيرويدية لها على الاقل منطقتين وظيفيتين , منظقة لتمييز الهرمون والارتباط به, ومنطقة لايصال اشارة الهرمون, وتكون مزدوجة في عملها (اي ان ايصال اشارة الهرمون هي خطوة ضمنية في سلسلة التغيرات التي تلي ارتباط الهرمون المستقبل), ان هذا العمل المزدوج لمستقبل يجعله متميزا" عن

بروتينات البلازما الناقلة.

اهمية المستقبلات:

ان للمستقبات اهمية مركزية في عمل الهرمونات حيث تعتمد على:

1- عدد المستقبلات الخاصة للخلية.

2- الفة المستقبلات.

3- نشاط المستقبلات.

حيث ان اي نقصان او زيادة في عدد المستقبلات او الفتها يسبب خللا" لفعالة الهرمون ويشكل بصورة كامنة مرضا" معينا".

انواع المستقبلات:

تقسم المستقبلات المرتبطة بالجسم الى نوعين:

1- مستقبلات من نوع أ Receptors type – A:

وهي مستقبلات توجد في السطح الخارجي لغشاء الخلية ومعظمها مستقبلات لهرمونات تعمل على سطح الخلية والتي تؤثر في التغيير من فعالية أنزيمات معينة لتكون رسلا" ثانوية مثل cAMP وcGMP والكالسيوم وثلاثي فوسفات أينوسيتول وثلاثي اسايل كليسيرول وتشمل مستقبلات للهرمونات البيبتيدية والبروتينية وهرمونات كاتيكول امين.

2- مستقبلات من نوع ب Receptors type – B:

وهي مستقبلات الداخل الخلوية (بروتينات سايتوبلازمية- نووية) ذات ألفة ارتباطية للهرمونات التي تعمل داخل الخلية (السايتوبلازم, المايتوكوندريا, النواة) ولا تحتاج في عملها الى انزيم ادينايل سايكليس وتشمل مستقبلات هرمونات الدرقية والهرمونات الستيرويدية.

الغدد الصمّاء أو الغدد الغير قنوية في الجسم Endocrine glands :

الغدد الصمّاء هي مجموعة من الغدد الموجودة في الجسم والتي تقوم بإفراز الهرمونات والتي تصب مباشرةً في مجرى الدم وبالتالي تنتقل هذه لهرمونات بسرعة شديدة من خلال الدورة الدموية حيث يمكن أن يصل تأثيرها إلى خلايا بعيدة تسمى (الهدف) وهي ثمان غدد:

1- الغدة النخامية

2- الغدة الكظرية أو الغدة فوق الكلوية

3- الغدة الدرقية.

4- الغدد جار الدرقية.

5- البنكرياس

6- الغده التناسليه: (المبيض والخصيه)

7- الغدد الصمّاء في الجهاز الهضمي.

8- الغدة تحت المهاد البصري.

تصنيف الهرمونات:

تختلف الهرمونات في تركيبها الكيميائي , الوظيفه , ميكانيكية عملها , العضو المستهدف اللذي تعمل عليه, وقد يختلف الهرمون الواحد في وظيفته باختلاف العضو المستهدف.

حيث يمكن تقسيم الهرمونات الى خمس مجاميع اعتمادا على تركيبها الكيميائي الى:

1- **الهرمونات البروتينية- السكرية:**

وتشمل الهورمونات التي تفرز من النخامية الامامية والمشيمية.

2- **السلاسل الببيتيدية:**

تتالف 3-50 وحدة من الاحماض الامينية, اكثر من 50 تدعى هورمون بروتيني وتشمل هرمونات تحت المهاد والنخامية وجنب الدرقية والبنكرياسية والمشيمية وهورمونات القناة الهضمية.

3- **مشتقات الاحماض الامينات:**

وتشمل هورمونات الغدة الدرقية وكاتيكول امين التي تفرز من لب الكظر.

4- **الهرمونات الستيرويدية:**

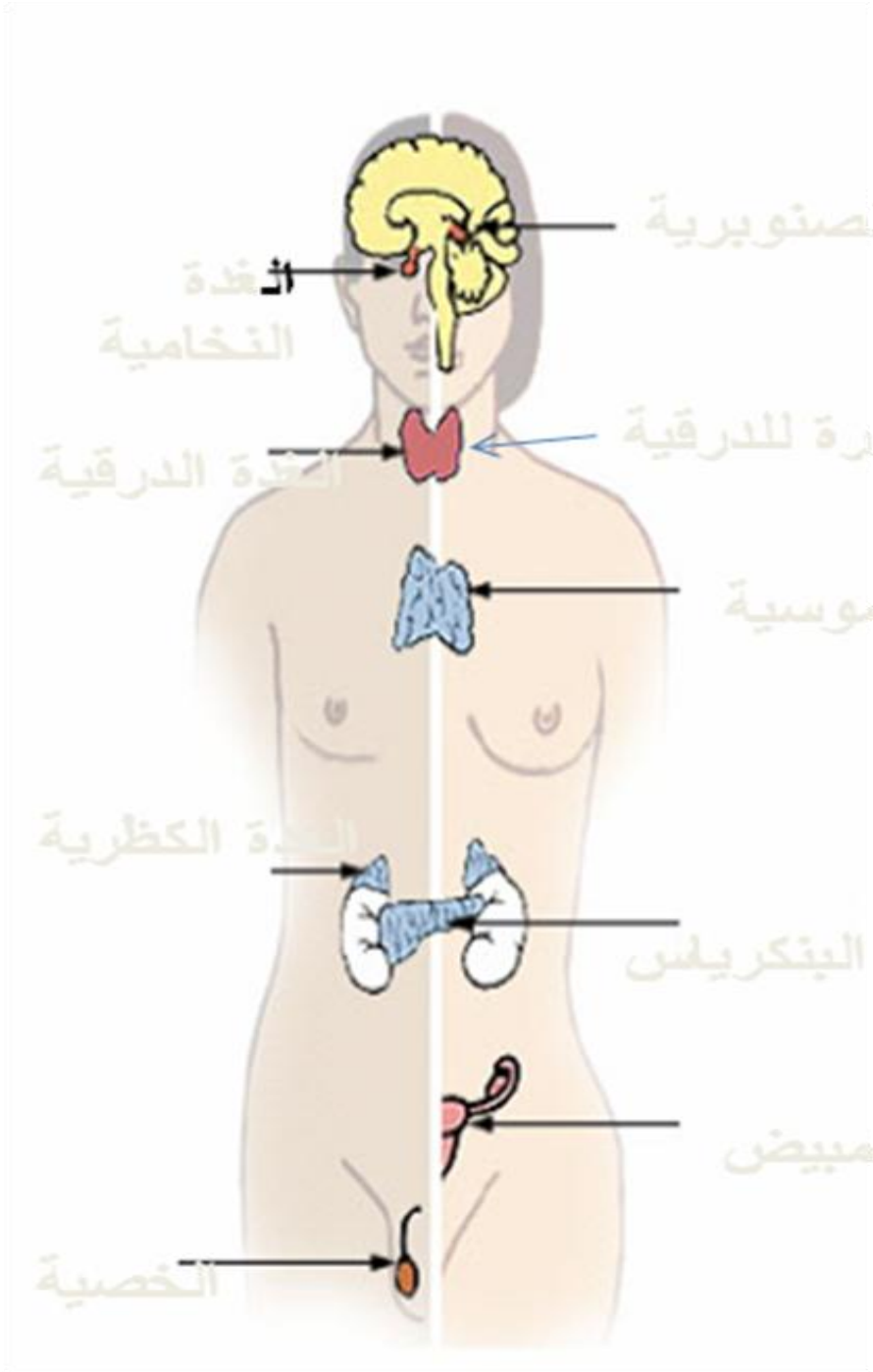
وتشمل هورمونات القشرة الادرينالية وهورمونات المناسل (المبايض والخصي) والمشيمة.

5- **البروستاكلاندينات:**

وهي مركبات مشتقة من الحامض اراكيدونيك وتعتبر هورمونات موضعية لانها تصنع وتعمل في نفس الخلية او جاراتها اي انها لا تفرز من غدد صماء معينة في الدم.

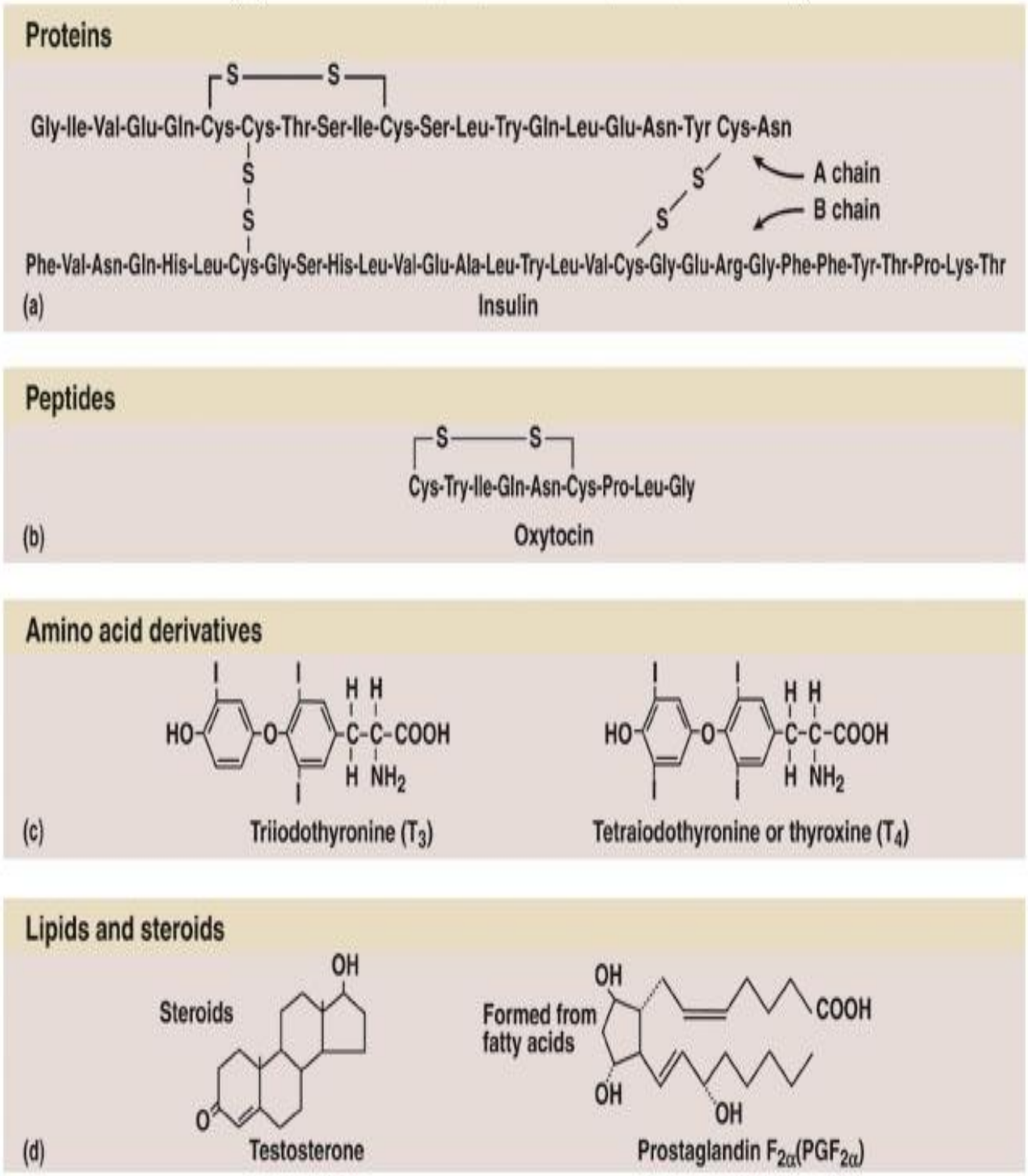
جدول (15 – 1) يمثل الغدد الرئيسة الصماء والهورمونات التابعة لها والمطلوب حفظه منه هو (نوع الغدة الصماء والهورمونات التابعة لها, الطبيعة الكيمياوية, النسيج المستهدف, وتأثيراتها الاساسية) .

ويمثل المخطط التالي توزيع الغدد الصماء في جسم الانسان:



ويوضح الشكل التالي بعض الامثلة والتراكيب الكيميائية للهرمونات:

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



الصفات العامة للهورمونات:

1- التخليق الحيوي للهورمونات:

تخلق الهورمونت متعددة البيبتيد او البروتينية من بروتينات اكبر وتسمى بالمولدات الهورمونية والذي ينشطر منها بيبتيدات معينة وتتحول الى الشكل النشط. أما هورمونات الدرقية فانها تصنع وتخزن داخل الغدة الدرقية كجزء من بروتين يدعى ثايروكلوبيولين (Thyroglobulin (TG ويتم تحرير الهرمونات المنشطة T4 وبكمية اقل T3 بفعل انزيمات محللة للبروتين (Proteases) ومن ثم تفرز الى المجرى الدموي.

2- خزن الهورمونات:

تخزن الهرمونات في غددها الصماء لفترات مختلفة, فالهورمونات البروتينية تخزن لتجهيز الجسم لمدة يوم واحد وهورمونات الكاتيكول امين تخزن لتجهيز الجسم لبضعة ايام والدرقية تخزن لتجهيز الجسم لبضع اسابيع, اما الهرمونات الستيرويدية تخزن لتجهز الجسم لبضع ساعات.

3- نقل الهورمونات:

تمتاز هورمونات متعدد البيبتيد والكاتيكول امين بقابليتهم عبى الذوبان في مصل الدم, حيث ينتقل كل منهم بشكله الحر. بينما تكون الهورمونات الستيرويدية والدرقية قليلة الذوبان في الدم لذا فهي ترتبط مع بروتينات نقل معينة, اضافة الى وجود نسب واطئة جدا" بشكل حر.

4- عمر النصف للهرمونات:

يختلف عمر النصف للهورمونات اختلافا" كبيرا" , حيث يبلغ عمر النصف لهورمونات الدرقية من 5-7 يوم والهورمونات الستيرويدية يبلغ عدة ساعات. بينما الهورمونات البيبتيدية والبروتينية بضع دقائق, اما هورمونات كاتيكول امين فعمر نصفه قصير حيث ان هورمون نورادرينالين له عمر نصف يقدر بـ 30 ثانية.

5- مصير الهورمونات:

يتم التخلص من الهورمونات الفائضة عن حاجة الجسم منعا" لتراكمها بعدة طرق:

1- هورمونات كاتيكول امين تتحول الى مركبات غير فعالة هورمونيا" بواسطة تفاعلات ايضية ومن ثم تطرح خارج الجسم.

2- تطرح بعض الهورمونات بالشكل الحر او بعد عملية تحويلها الى مركبات ذائبة.

3- بعض الهورمونات تسترجع فعاليتها مثل الهورمونات الستيرويدية.

6- تغير نمط افراز الهورمونات:

تختلف افراز الهرمونات, فهي لا تكون بشكل منتظم او متساو خلال ساعات باليوم الواحد, كما ان افراز الهورمون يتعلق بالحاجة اليه وكذلك درجة التخلص منه. فمثلا" يتبع افراز هورمون الكورتيسول نمطا" خاصا" به خلال ساعات النهار والليل, حيث يكون اعلى تركيزا" له في الدم عند الصباح (8-10) صباحا" وكذلك هورمون ACTH بينما يبلغ هورمون النمو اعلى تركيز له عند ساعات النوم.

7- خصوصية عمل الهرمونات:

بصورة عامة لا تؤثر الهورمونات على خلايا الغدد التي تخلقها وتفرزها وتحتاج بعض الهورمونات الى مشاركة هورمونات اخرى لاداء عملها حيث:

1- تمتاز بعض الهورمونات بدرجة عالية من الخصوصية بالنسبة للنسيج الذي تؤثر عليه, فمثلا" يؤثر هورمون الاوكسيتوسين على خلايا الرحم والغدة اللبنية بينما يؤثر هورمون النمو على مجموعة كبيرة ومختلفة من خلايا الجسم.

2- تختلف نوع الاستجابة لهورمون معين بالنسبة للانسجة المختلفة, فمثلا" هورمون الكورتيسول يحفز تحطيم البروتينات في العضلات, بينما ينشط تخليق البروتينات في انسجة الكبد.

8- السيطرة على افراز الهرمونات:

تفرز الهورمونات من خلايا الغدد الصماء الى الدم مباشرة لسد حاجة الخلايا وتتاثر عملية الافراز بعدة عوامل هي:

1- الافراز التعادلي: تحدده الخلية الهدف للهورمون, فمثلا" يزداد افراز الانسولين من البنكرياس عند ارتفاع مستوى كلوكوز الدم. وهناك حالات فسلجية معينة تحفز افراز هورمون معين مثلا" الرياضة, الاجهاد, النوم تعمل على تحفيز هورمون GRH من تحت المهاد.

2- تفرز غدة تحت المهاد هورمونات السيطرة الهورمونية منها عوامل اطلاق افراز الهورمونات النخامية وهي GRH, CRH, GnRH, TRH, هورمونات مثبطة اطلاق وهي PIH, GIH.

3- تعمل الهورمونات النخامية بدورها كهورمونات مغذية (تحت سيطرة المهاد) والتي تقوم بشكل مباشر بتحفيز تخليق وكذلك تحرير الهورمونات العاملة.

4- تثبيط الافراز بالتغذية المرتدة: تلعب الية التغذية المرتدة دورا" مهما" في تنظيم تخليق وافراز الهورمونات من الغدد الصماء بشكل عام, فبعد ان ينجز الهورمون عمله في التفاعلات الايضية في الخلية, يجب التخلص منه وكذلك يجب ايقاف تخليق وافراز المزيد منه من الغدد الصماء.

1- هورمونات غدة تحت المهاد Hypothalamus :

تقع غدة تحت المهاد في اسفل الدماغ وتفرز تسع هورمونات تعمل على تنظيم افراز هورمونات الغدة النخامية Pituitary gland والتي تقع بجانب غدة تحت المهاد. حيث يطلق على الهورمونات التسعة بعوامل الاطلاق , وهي عبارة عن بيبتيدات صغيرة يتم تكوينها في مجمعات خلايا عصبية في غدة تحت المهاد وتفرز عند الحاجة عن طريق الساق الذي يربط غدة تحت المهاد بالغدة النخامية عن طريق الدم. وعند ملامسة الهورمون لمستقبلات متخصصة على جدار الغدد النخامية, يفرز الهورمون المطلوب من الغدة النخامية, حسب نظام cAMP الذي يعمل كرسول ثاني.

مثلا" العامل المحرر لميلانوتروبين والعامل المحبط لميلانوتروبين يعملا على التوالي كمحفز ومثبط لتحرير الهورمون المحفز للخلية السحامية. ان افراز هورمونات تكون وظيفتها الاساسية تحفيز افراز هورمونات اخرى من الغدد الصماء بواسطة الفص الامامي للغدة النخامية ينظم بواسطة الية التغذية المرتدة السالبة, حيث ان الافراز المعين للعضو المستهدف يعمل كمؤثر سالب للهورمون المنظم, مثلا" افراز ACTH بواسطة الفص الامامي للغدة النخامية يقلل او ينعدم بواسطة تركيز عالي من الكورتيسول الذي يفرز من القشرة الكظرية. ان هورمونات اوكسيتوسين وفاسوبريسين تتكون في القسم تحت المهاد للدماغ وترتبط مع مواد بروتينية تسمى نيوروفايسينس Neurophysins وهذه تنتقل عبر الالياف العصبية الى الفص الخلفي للغدة النخامية حيث تخزن هناك بانتظار تحررها. وتتوزع الهورمونات التسعة على:

1- هورمونات الغدة النخامية الامامية:

تفرز الغدة النخامية الامامية سبعة هورمونات استجابة الى هورمونات غدة تحت المهاد, وان الوظائف الحياتية والفسلجية لكل من هذه الهورمونات السبعة هي كما يلي:

1-هورمون النمو Growth hormone (GH):

ويسمى ايضا بهورمون السوماتوتروبين Somatortropin hormone (SH) ويتراوح تركيزه في الغدة النخامية 5-15 مايكروغرام, وهو عبارة عن سلسلة واحدة من متعدد البيبتيد وزنه الجزيئي 22000 دالتون ويحتوي 191 حامض اميني. حيث ان زيادة افراز هورمون النمو يؤدي الى مرض العملقة Acromegaly اما قلة افرازه فتؤدي الى القزمة Dwarfism .

الوظائف الحياتية والفسلجية لهورمون النمو:

1- بناء البروتين: حيث يعمل على زيادة نقل الاحماض الامينية الى خلايا العضلات لغرض بناء البروتين وكذلك بناء البروتين في عدة انسجة من الجسم.
2- ايض الكاربوهيدرات: يزيد من معدل نسبة السكر في الدم فيعمل على تكوين الكلايكوجين, اي ان عمله عكس عمل الانسولين.
3- ايض الدهون: يعمل على تقويض Catabolism ثلاثي اسيل الكليسرول في الانسجة الدهنية فيحرر الاحماض الدهنية الحرة والكليسيرول.
4- ايض المعادن: يؤدي الى توازن الكالسيوم والمغنيسيوم والفوسفات.

2-هورمون برولاكتين Prolactin hormone (PRLH) :

ويسمى بهورمون الحليب وهو بروتين يتالف من سلسلة واحدة من متعدد البيبتيد, ويحتوي على 198 حامض اميني ووزنه الجزيئي 23000 دالتون ويفرز من خلايا خاصة في الغدة النخامية الامامية حيث يزداد حجم هذه الخلايا وتكثر في العدد في حالة الحمل.

الوظائف الحياتية والفسلجية لهورمون برولاكتين:

ينشط هذا الهورمون عملية الرضاعة في اللبائن, فيعمل على انتاج الحليب من الغدة اللبنية, كما يحفز على تكوين نوعين من البروتينات هما:

1- انزيم يوريدين داي فوسفوكلاكتوسايل ترانسفيريس Uridine diphospho galatosyl

tr.

وهوبروتين مسؤول عن تكوين سكر اللاكتوز.

2- الفا لاكت البومين Alpha- lact albumin :

وهو بروتين يحسن من نوعية الانزيم الاول لتحويل الكلوكوز الى كلاكتوز.

3- الهورمونات الجنسية Gonadotropins :

وهي عبارة عن بروتينات تحمل جزءا" من الكاربوهيدرات في تركيبها وتسمى كلايكوبروتين ويبلغ وزنها الجزيئي 25000 دالتون, وهي مسؤولة عن تكوين الخلايا الذكرية والانثوية في الغدد التناسلية Gonads gland , وتشمل اثنين من الهورمونات:

1-الهورمون المحفز للجريب FSH : يعمل على نمو مبايض الاناث وتكوين حيامن الذكور.

2- هورمون الخلايا البينية LH : له عدة انشطة في الانثى حيث (1- ينشط تكوين البويضات. 2- تكوين الجسم الاصفر في المبيض. 3- تكوين هورمون البروجيسترون عند الانثى من الكوليستيرول.) اما في الذكر فيعمل على انتاج الهورمون الذكري تستوسترون Testosteron .

4- هورمون ثايروتروبين Thyrotropin :

ويسمى ايضا الهورمون المحفز للثايرويد TSH وهو بروتين يحتوي على جزء كاربوهيدراتي ووزنه الجزيئي 3000دالتون ويتحد مع مستقبل غشاء البلازما فينشط انزيم ادينالیت سايكليس فيعمل هذا الهورمون على توليد cAMP المسؤول عن فعل الهورمون TSH .

الوظائف الحياتية والفسلجية لهورمون ثايروتروبين:

أ- يعمل على تكوين واطلاق هورمونات الغدة الدرقية وهما T_3 و T_4 وكذلك السيطرة على تركيز الايوديد Iodide وتحويله الى مركب عضوي باتحاده مع الثايروكلوبيولين Thyroglobulin ثم بعد ذلك تحلله.

ب- يزيد من تركيز وتكوين البروتين والدهون المفسفرة والاحماض النووية.

ت- يحلل الدهون المتعادلة في الانسجة الدهنية.

5- هورمون أدرينوكورتيكوتروبيك (Adrenocorticotropic (ACTH :

وهو عبارة عن سلسلة منفردة من متعدد البيبتيد يتكون من 39 حامض اميني ويعمل على نمو ووظيفة القشرة الادرينالية Adrenal cortex.

الوظائف الحياتية والفسلجية لهورمون أدرينوكورتيكوتروبيك:

أ- يعمل على زيادة واطلاق هورمونات الستيرويد من القشرة الادرينالية وذلك عن طريق تحويل الكولستيرول الى بريكنينولون Pregnenolone الذي يعد مولدا" لجميع هورمونات الستيرويد.

ب- يعمل على نمو القشرة الادرينالية وذلك بزيادة تكوين البروتين.

ت- يحلل الدهون المتعادلة في الانسجة الدهنية عن طريق تنشيط ادينااليت سايكليس وتوليد cAMP الذي ينشط بروتين كاينيز الذي ينشط بدوره انزيم اللايبيز Lipase الذي يعمل على تحلل ثلاثي اسيل الكليسيرول الى احماض دهنية وكليسرول.

ث- يحفز اطلاق هورمون الانسولين من غدة البنكرياس, ولو ان هذا التاثير يعد قليلا" نسبيا".

6- هورمون ميلانوتروبين Melanotropin :

ويسمى ايضا الهورمون المحفز للخلايا السحامية (الصبغية) MSH وهو بيبتيد صغير يحتوي 22 حامض اميني.

الوظائف الحياتية والفسلجية لهورمون ميلانوتروبين:

أ- يعمل على تفتي حبيبات صبغة الميلانين مؤديا" الى تحول بشرة الجسم الى اللون الغامق.

ب- يعمل في الدماغ على تحفيز عملية التذكر والتعلم.

2 - هورمونات الغدة النخامية الخلفية:

تتكون هورمونات هذه الغدة في غدة تحت المهاد ثم يتم نقلهم عن طريق الدم الى الغدة النخامية الخلفية ويخزنان فيها وتتالف الهورمونات من تسعة احماض امينية , سبعة تكون متماثلة في كل منها وهما:

1- هورمون اوكسيتوسين Oxytocin:

أ- يعمل على تقلص الرحم فيعطي للحوامل اثناء الوضع لغرض توسيع الرحم.

ب- اعطاء الحليب من الغدة الحليبية.

ت- يتحفز افرازه اثناء قيام الوليد بعملية الرضاعة من ثدي الام.

2-هورمون فاسوبرسين Vasopressin:

ويسمى ايضا Antidiuretic hormone (ADH) اي ضد تدرر البول.

أ- يسمح بعبور جزيئات الماء عبر جدار المجاري البولية في الكلية.

ب- اعادة امتصاص الماء اثناء ترشيح البول في الكلية.

ت- يمنع فقدان الماء بكميات كبيرة مع البول.

ث- يزيد من الضغط الازموزي لبلازما الدم.

ج- يقلل من حجم بلازما الدم وذلك بامتصاص الماء ويؤدي بالنتيجة الى تقليل ضغط الدم.

2- هورمونات الغدة الدرقية Thyroid gland hormones :

تنتج الغدة الدرقية اثنين من الهورمونات هما ثلاثي ايودو ثايرونين Triiodo thyronine (T_3) ورباعي ايودوثايرونين Tetraiodo thyronine (T_4) او يسمى ثايروكسين Thyroxine .

تعتبر الية التكوين الحياتي للثايروكسين مهمة والتي تحصل في الغدة الدرقية, حيث يدخل عنصر اليود في انتاج هذا الهورمون الذي يمتص من الامعاء الى المجرى الدموي بشكل ايوديد. ويستخلص الايوديد من البلازما بواسطة خلايا الجريب للغدة الدرقية حيث يتاكسد بواسطة البيروكسيديس الى ايون ايودونيوم على الاغلب. وهذا الشكل الفعال لليود يعمل على ايودة متخلفات الثايروسين الموجود في البروتين المسمى ثايروكلوبيولين Thyroglobulin (وزنه الجزيئي 680000) وهو المكون البروتيني الرئيس للغدة الدرقية. وهكذا تصبح الحلقات الفينولية لمتخلفات ثايروسايل متايدة في موقع واحد او اثنين, ويعقب هذا حدوث اعادة تنظيم جزيئي يسمح بازدواج سلسلة جانبية احادية اليود لمتخلف الثايروسايل مع سلسلة جانبية اخرى ثنائية اليود لمتخلف ثايروسايل اخر, مكونة ثلاثي ايودو ثايرونين او يتحد اثنان من السلاسل الطرفية لينتج رباعي ايودو ثايرونين.

الوظائف الحياتية والفسلجية لهورمونات الغدة الدرقية:

1- تزيد من استهلاك الاوكسجين اثناء العمليات الايضية.

2- تزيد من تصعيد السكر في الدم, اي تزيد من عملية الكلوكونيوجينيسيس.

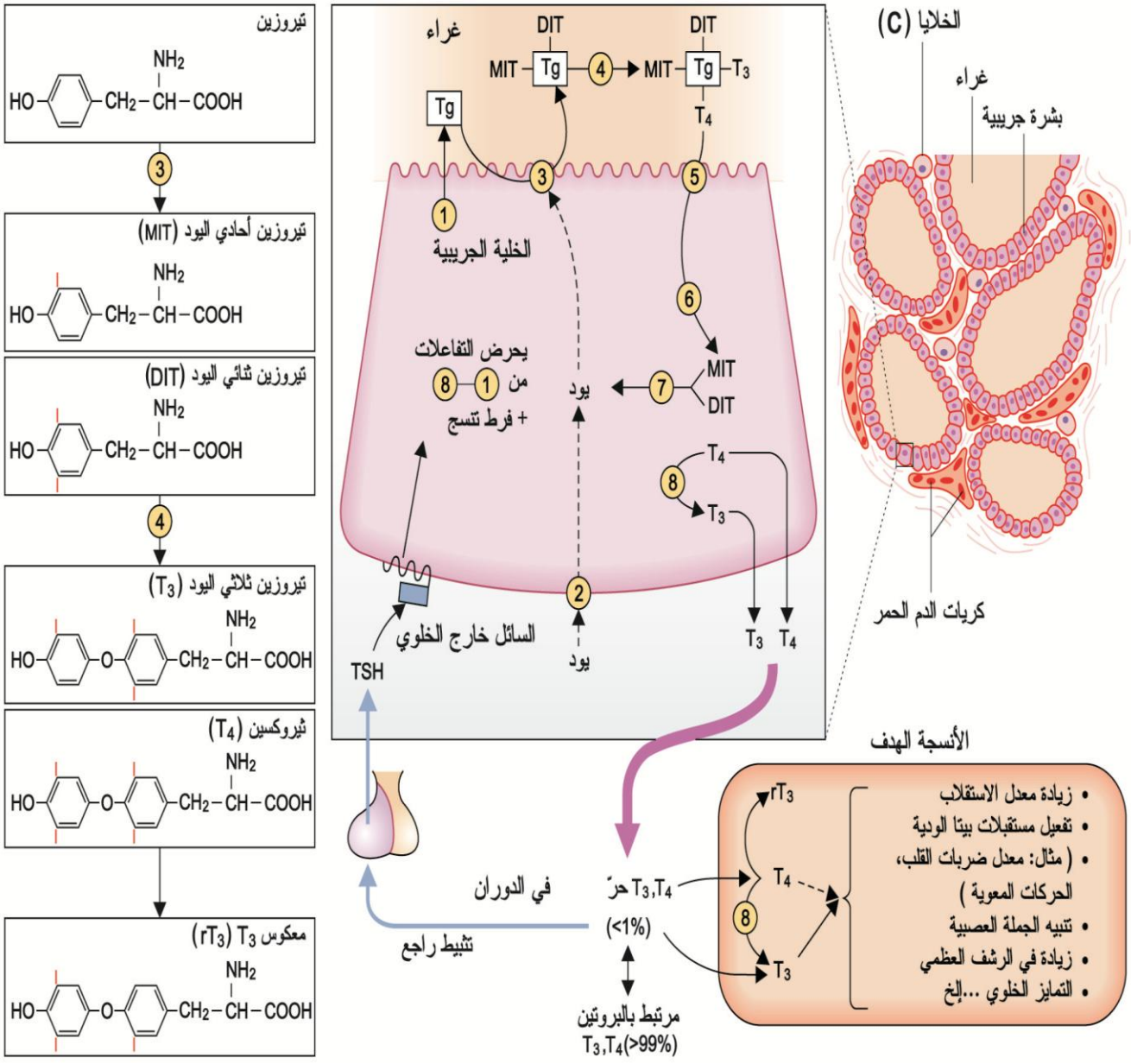
3- تزيد من عملية تكوين البروتين.

4- تزيد من فعالية انزيم كليسرول -3- فوسفيت ديهيدروجينيز في المايتموكوندريا وهو الانزيم

المسؤول عن مكوك نقل الالكترونات من NADH في السايتوبلازم الى المايتوكوندريا ولذلك كلما زادت فعالية الانزيم زاد استهلاك الاوكسجين.

5- تزيد من كمية Na^+/ K- ATPase في غلاف البلازما والنتيجة انها تؤدي الى زيادة نقل الالكترونات التي تحتاج الى ATP بكثرة, وهذا يؤدي الى زيادة استهلاك الاوكسجين عن طريق الفسفرة التأكسدية.

ويوضح المخطط ادناه المسارات الالية المقترحة للتكوين الحياتي لهورمونات الغدة الدرقية :

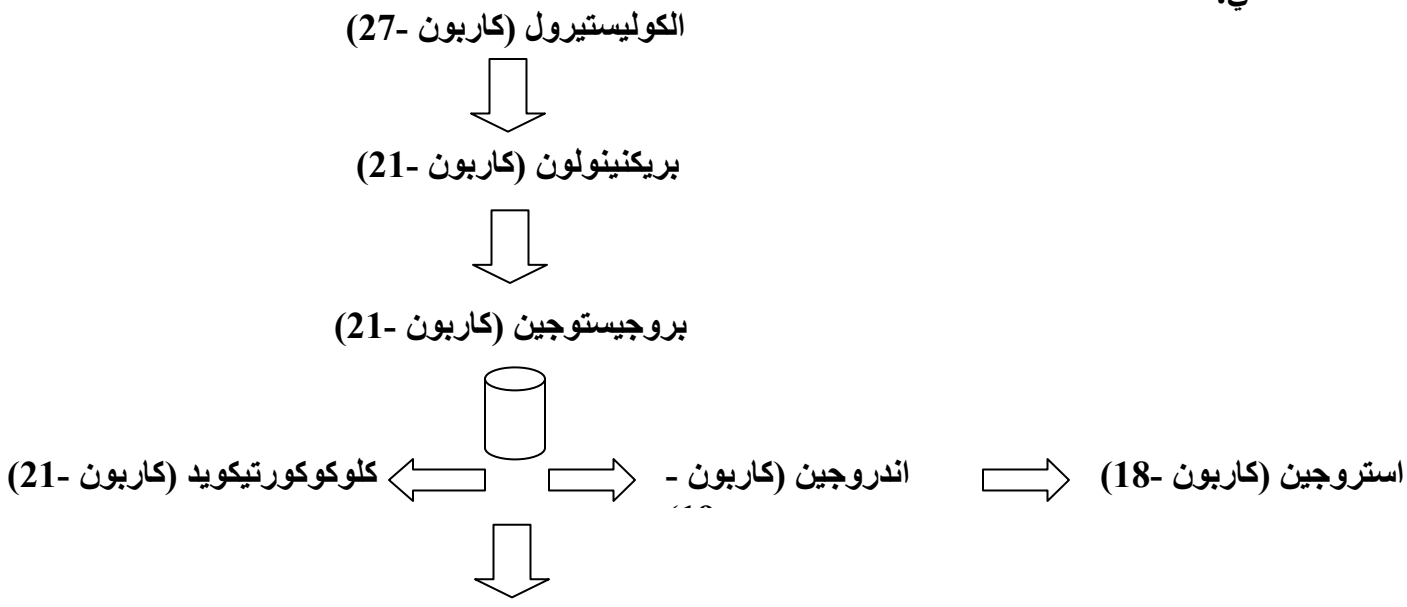


3- هورمونات الغدة الادرينالية (الكظرية) Adrenal gland hormones:

توجد الغدة الادرينالية فوق الكلية , وتتكون من جزئين:

1- القشرة الادرينالية Adernal cortex :

ان المادة الاولية لصنع هورمونات القشرة الادرينالية هو الكوليستيرول وكما موضح في المخطط التالي:



وتنتج ثلاثة انواع من الهورمونات وكما موضح في المخطط اعلاه وهي:

أ- هورمون كلوكوكورتيكويد Glucocorticoids :

يتم تكوين هذا الهورمون في القشرة الادرينالية من الكوليسترول بناءعلى تحفيز من قبل هورمون ACTH في الغدة النخامية الداخلية, وان اكثر هورموناته تاثيرا" هو الكورتيسول Cortisol .

الوظائف الحياتية والفسلجية لهورمون الكورتيسول:

1- يعمل على تقويض البروتينات في العضلات والانسجة الدهنية, في حين يعمل على بنائها في الكبد.

2- يعمل على فقدان الكالسيوم من العظام.

3- يزيد من انتاج السكر في الدم, اي يزيد من الكلوكونيوجنزز Gluconeogenesis .

4- يزيد من تحلل الدهون المعتدلة Lipolysis.

5- يزيد من تكوين الكلايكوجين في الكبد Glycogenesis.

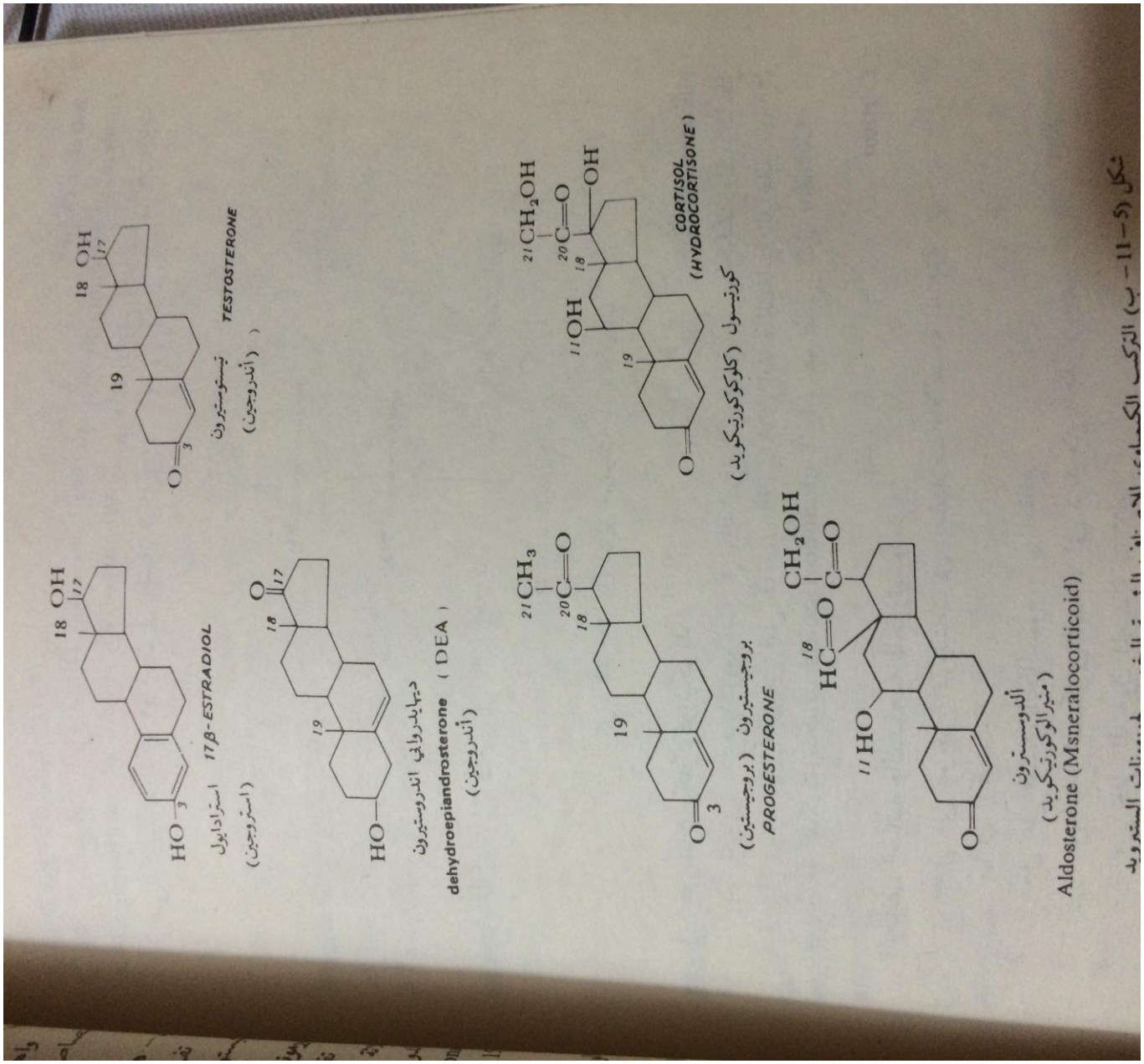
ب- هورمونات منير الوكورتيكويد Mineralocorticoids :

أهم هذه الهورمونات تأثيرا" هو الالدوستيرون Aldosterone الذي يعيد من امتصاص ايون الصوديوم وتحفيز طرح ايونات البوتاسيوم والهيدروجين في الانابيب الكلوية.

ت- هورمونات أندروجين Androgens:

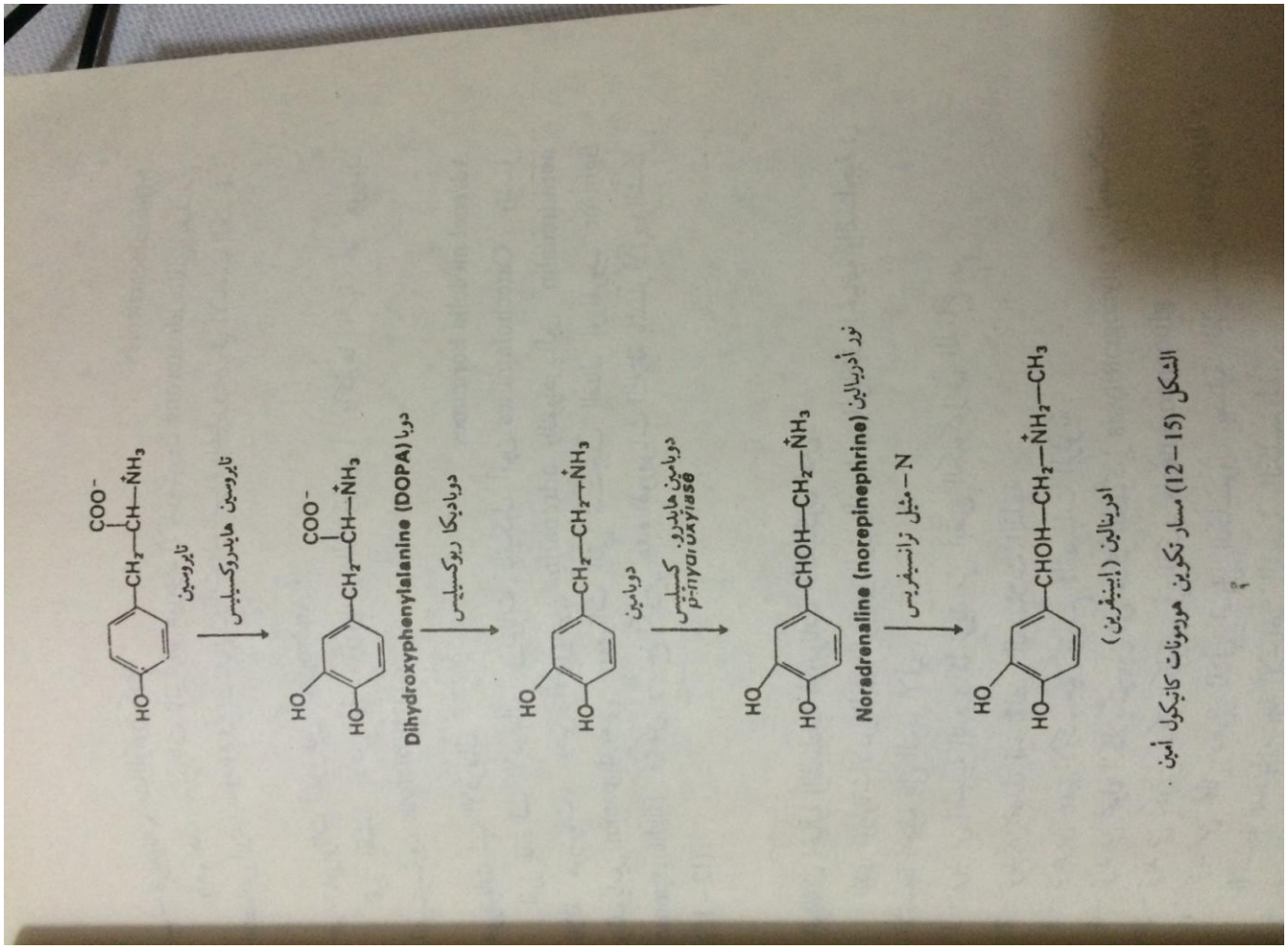
اهم هذه الهورمونات هو هورمون التيستوسترون Testosterone.

وكما موضح ادناه التراكيب الكيميائية لهورمونات القشرة الادرينالية:



2- لب الادرينال Adernal medulla :

تفرز غدة لب الادرينال هورمونات كاتيكول امين Catecholamine وتشمل الادرينالين Adrenalin والنورادرينالين Noradrenalin والدوبامين Dopamin وهي هورمونات تستجيب للقتال او الهرب, وكما موضح تكوين هذه الهورمونات الثلاثة في السار او المخطط التالي:



الوظائف الحياتية والفسلجية لهورمونات كاتيكول امين في الانسجة المختلفة:

1- تزيد من انسيابية الدم , كما تزيد من ايض الكلوكوز في الدماغ.

2- تزيد من معدل قوة تقلص العضلات القلبية.

3- تزيد من تجهيز الاوكسجين وتوسع القبات الرئوية.

4- تزيد من تكوين سكر الكلوكوز في الكبد.

5- تزيد من تحول الكلايكوجين الى سكر الكلوكوز في العضلات.

6-تزيد من تحلل دهون ثلاثي اسيل الكليسرول بعملية اللايبولسزز Lipolysis في الانسجة الدهنية, منتجة الاحماض الدهنية والكليسرول.

7-تخفض من سريان الدم الى الجلد.

8- تزيد من تحلل البروتينات Protolysis في الانسجة اللمفاوية.

4- هورمونات البنكرياس Pancreatic hormones :

تفرز الغدة البنكرياسية اربع هورمونات وهي:

1-الانسولين Insulin:

يفرز من خلايا بيتا بنكرياس, ويتكون الانسولين البشري من سلسلتين من متعدد الببتيد وهما A الحاوية على 21 حامضيا" امينيا" وسلسلة B الحاوية على 30 حامض اميني , ويرتبط كل من السلسلتين بجسرين من ثنائي الكبريت كما تحتوي سلسلة A على جسر من ثنائي الكبريت وكما موضح تركيبه الكيميائي في صفحة رقم (105).

الوظائف الحياتية والفسلجية للانسولين:

أ- الكبد:

1-يزيد من بناء الكلايكوجين والاحماض الدهنية.

2-يخفض من تكوين الكلوكوز وانتاج اجسام كيتون وتقويض الكلايكوجين.

ب- العضلات:

1-يزيد من تقويض الكلوكوز وبناء الكلايكوجين وبناء البروتين.

2-يخفض من تقويض البروتين.

ت- الانسجة الدهنية:

1-يزيد من تقويض الكلوكوز وخزن الدهون المعتدلة.

2-يخفض من تقويض الدهون المعتدلة.

2- الكلوكاكون Glucagon:

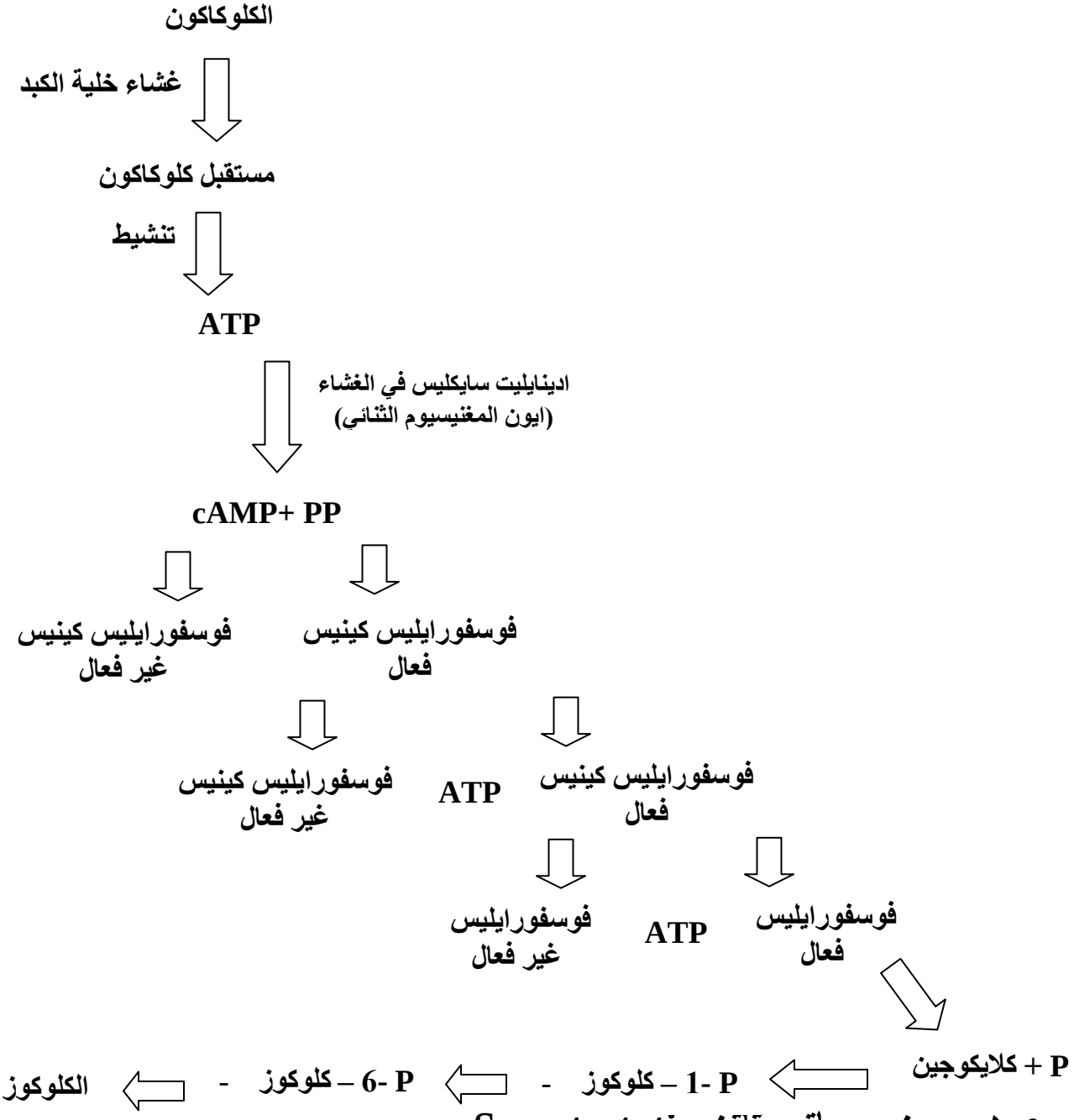
يفرز من خلايا الفا بنكرياس استجابة لوجود نقص في سكر الدم Hypoglycemia ويحتوي على 29 حامض اميني.

الوظائف الحياتية والفسلجية للكلوكاكون:

يؤثر في انسجة الكبد بالدرجة الاساس وكما ياتي:

1- يقلل من بناء الكلايكوجين.

2- يزيد من تقويض الكلايكوجين وتكوين الكلوكوز وانتاج اجسام كيتون وتقويض البروتينات والاحماض الدهنية وتحلل الدهون المعتدلة. ويوضح المخطط التالي الية فعل الكلوكاكون:



3- هورمون سوماتوستاتن Somatostatin:

وهو عبارة عن بيبتيد يتكون من 14 حامض اميني, يفرز من غدة تحت المهاد لينظم افراز هورمون النمو في الغدة النخامية ويتكون في خلايا دلتا من البنكرياس وكذلك من الاغشية المخاطية للمعدة والامعاء, وكما موضح تركيب تسلسل الاحماض الامينية ادناه:

Ala- Gly- Cys- Lys- Asn- Phe- Phe- Trp- Lys- Thr- Phe- Thr- Ser- Cys

الوظائف الحياتية والفسلجية لهورمون السوماتوستاتن:

1- يثبط افراز هورموني الانسولين والكلوكاكون.
2- يقلل من نسبة الكلوكوز في الدم.
3- يخفض من انتاج اجسام كيتون

4- متعدد بيبتيد البنكرياس Pancreatic polypeptides:

يحتوي هذا الهورمون على 36 حامض اميني ويفرز من خلايا F للبنكرياس ويثبط افراز الهورمون من قبل سوماتوستاتن وينشط افرازه بتناول وجبة غنية بالبروتين.

الوظائف الحياتية والفسلجية لهورمون متعدد بيبتيد البنكرياس:

1- يحفز من عملية تحلل الكلايكوجين وافراز انزيمات المعدة والبنكرياس.
2- تزداد كمية الهورمون في حالات الاصابة بالقرحة في الاثني عشر.

الكالموديولين Calmodulin:

وهو البروتين المرتبط بالكالسيوم Calcium binding protein (CaBP) الموجود في السايتوبلازم ويسمى ايضا البروتين المنظم والمعتمد على الكالسيوم واكتشف في الانسجة الحيوانية. يتحد الكالموديولين مع اربع ذرات كالسيوم فيتحول الى معقد كالموديولين – كالسيوم, الذي ينشط الانزيمات التالية:

1- فوسفوداي استريس Phosphodiestearase ذات الـ Km العالية.
2- اديناليت سايكليس الموجود في الدماغ.
3- كوانايليت سايكليس Guanaylate cyclase.
4 - فوسفورايليس كينيس.
5- كلايكوجين سينثتيس.
6- بايروفات كينيس.

7. فوسفوليبيس Phospholipase A2.

8- كليسيرول – 3 – فوسفات ديهايدروجينيس.

9- بايروفات كابروكسيليس Pyruvate carboxylase.

10- NAD^+ - kinase.

التحكم او التنظيم في عمل الهرمونات:

ينظم عمل الهرمونات من خلال العوامل التالية:

1. معدل تصنيع و افراز الهرمون المختزن في الغده الصماء.
2. الجهاز الخاص لنقل بعض الهرمونات في البلازما من مكان التصنيع الى العضو المستهدف.
3. معدل تحويل الهرمون الى صورته النشطه.
4. المواقع المنظمة او الخاصه بالارتباط بالهرمون في سيتوبلازم الخليه او على سطح الخليه المستهدفه.
5. معدل تكسيرالهرمون في الكبد و الكلى.

حيث ان اي خلل في تلك العوامل يؤدي الى تغيير سريع في كمية او نشاط الهرمون و بالتالي خلل في وظيفة العضو المستهدف كما يلاحظ ان هناك نوع من العلاقه التنظيميه في جهاز الغدد الصماء و نوع من التوازن في عمل الغدد المختلفه. وعلى سبيل المثال تفرز العوامل المحفزة من hypothalamus و يحفز تصنيع و افراز الهرمونات من الفص الامامي للغده النخاميه التي بدورها تحفز افراز الهرمونات من غدة صماء اخرى مستهدفه. حيث عند ارتفاع مستوى الهرمونات المفرزه من الفص الامامي للغده النخاميه يثبط افراز العوامل المحفزة من hypothalamus من خلال التغذيه المرتده. وعند ارتفاع مستوى الهرمونات المفرزه من الغده المستهدفه يثبط افراز العوامل المحفزة من hypothalamus و الهرمونات من الغده النخاميه من خلال التغذيه المرتده.

الاليات العامة لعمل الهرمونات:

تقسم الهرمونات استنادا" الى طبيعة الالية الجزيئية التي بواسطتها تؤثرعلى الانسجة المستهدفة الى قسمين هما:

(أ) هرمونات تؤثر على سطوح خلايا النسيج المستهدف :

ويتوسط في عملها ثلاثة انواع من الانزيمات هي:

1-أدينايل سايكليس Adenyl cyclase. **3- فوسفو لايبيز Phospholipase.**

2-تايروسين كينيس Tyrosine kinase.

لتحرير ثلاثة رسل ثانوية هي:

1-أدينوسين 3ˆ-5ˆ - مونو فوسفات الحلقي cAMP

2-داي كليسيرول DG .

3-اينيسيتول -1,4,5-تريزفوسفات IP_3 المشتق من المركب فوسفواتيدايل اينيسيتول PI.

وتعمل بهذه الالية معظم الهورمونات الببتيدية والبروتينية وهورمونات كاتيكول امين, مثل:

1- فعالية الهورمون على أنزيم أدينايل سايكليس:

ومن الامثلة التي توضح هذه الاليات هي عملية تحلل وتكوين الكلايكوجين والواقعة تحت تاثير الكلوكاكون او الابينيفرين وهما:

أ- فسفرة الانزيم كلايكوجين فوسفورايليس Glycogen phosphorylase

ب- فسفرة الانزيم كلايكوجين سينثيتيس Glycogen synthetase

وهناك هورمونات اخرى مثل انسولين وميلاتونين وكاتيكول امين وبروستاكلاندين تعمل بواسطة نقصان تركيز cAMP وذلك اما عن طريق تنشيط انزيم فوسفوداي استريس او تثبيط فعالية ادينايليت سايكليس.

2- فعالية الهورمون على انزيم فوسفولايبيس Phospholipase C:

تعمل عدة هورمونات (الثايروتروبين TRH والفاسوبريسين وعوامل النمو) على تنشيط انزيم فوسفولايبيس C , الذي يحفز تحرير ثنائي اسيل كليسيرول DG واينيسيتول ثلاثي فوسفات(IP_3) من المركب فوسفاتيدايل اينيسيتول ثنائي فوسفات (PIP_2):

$$PIP_2 \xrightarrow[\text{Phospholipase C}]{} DG + IP_3$$

تعمل المركبات ثنائي اسيل كليسيرول و واينيسيتول ثلاثي فوسفات كمراسلات ثانوية داخل الخلية وتتم فعالية الهورمون بثلاث خطوات هي:

أ- ارتباط الهورمون (H) مع مستقبله (R) على سطح غشاء الخلية, حيث تنتقل الاشارة الى الانزيم فوسفولايبيس C , ويظهر انها تنتقل بنظام نيوكليوتيدي يدعى NP مشابه لنظام انزيم ادينايل سايكليس.

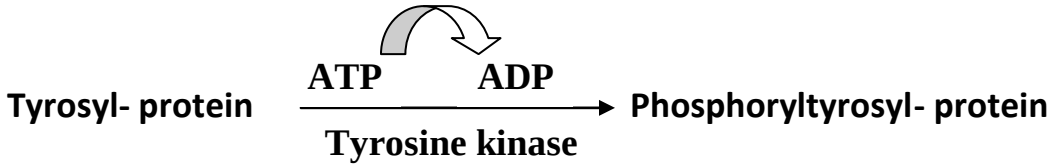
ب- تحرر ثنائي اسيل كليسيرول DG واينيسيتول ثلاثي فوسفات(IP_3) من المركب فوسفاتيدايل اينيسيتول ثنائي فوسفات (PIP_2).

ت- يقوم اينيسيتول ثلاثي فوسفات بتحفيز تحرير ايونات الكالسيوم الثنائية وخاصة من الشبكة الاندوبلازمية, حيث يزداد تركيز الكالسيوم الحر عشرة مرات في داخل سايتوبلازم الخلية (يبلغ تركيز ايونات الكالسيوم في داخل الخلية غير المحفزة 0.1 مايكرومول/لتر اما تركيز ايونات الكالسيوم خارج الخلية حوالي 1.0 ملي مول/ لتر).

اما ثنائي اسيل كليسيرول DG فانه يزيد من نشاط انزيم بروتين كينيس والفته تجاه ايونات الكالسيوم وبالتالي تكون فعالية الهورمون الغير مباشرة على فسفرة البروتينات والانزيمات التي تعمل على تغيير ايض الخلية, اضافة الى ذلك تحث نسبة دخول ايونات الصوديوم وزيادة خروج ايونات الهيدروجين من الخلية (زيادة ايونات الصوديوم وخفض الدالة الحامضية داخل الخلية) وهذا بدوره يؤثر على فعالية كثير من الانزيمات.

3- فعالية الهورمون على انزيم تايروسين كينيس Tyrosine kinase:

يوجد انزيم تايروسين كينيس في جدار الخلية وهو يعمل على تحفيز فسفرة وحدة الحامض الاميني تايروسين في البروتينات:



ومن الملاحظ ان عملية الفسفرة تتم هنا على مجموعة الهيدروكسيل الفينولية لوحدة التايروسين, بينما عمليات الفسفرة السابقة تتم على مجموعة الهيدروكسيل لوحدة السيرين والثريونين, كما ان الهورمونات التي تعمل على تحفيز هذا النوع من الفسفرة هما هورمون الانسولين وهورمون عامل نمو البشرة.

يتالف معقد مستقبل الهورمون- تايروسين كينيس من بروتين سكري يحتوي على اربع وحدات هما اثنين الفا واثنين بيتا, كما يرتبط الانسولين بوحدتي الفا والذي بدوره يحفز انزيم تايروسين كينيس المرتبط باسفل وحدتي بيتا داخل سايتوبلازم الخلية, حيث يعمل الاخير على فسفرة بروتينات عديدة.

4- مركبات بروستا كلاندينس و cAMP :

بروستا كلاندينس هي عائلة من الاحماض الدهنية ذات 20 ذرة كاربون المحتوية على حلقة خماسية وهي مشتقة من الاحماض الدهنية غير المشبعة. ونظرا" لعملها ضمن الخلية المنتجة لها لذا فان هذه المركبات ليست هورمونات حقيقية لكنها تتوسط عمل الانزيمات وبذلك فهي تعمل كرسول ثاني بعد الهورمون الاول. ويتضمن عملها في تغير مستويات النيوكليوتيدات الحلقية, فالمركب بروستا كلاندين $(PGE_1)E_1$ يقاوم الزيادة في مستويات cAMP المسبب بفعل الهورمونات المحللة للدهون في الخلايا الدهنية.

فاذا اثبط تكوين البروستا كلاندين في الخلايا الدهنية فان هذا يؤدي الى زيادة في مستوى cAMP وتشترك مركبات بروستا كلاندين مع هورمونات الكاتيكول امين في صفة واحدة وهي القابلية على زيادة مستوى cAMP في بعض الخلايا وخفضه في خلايا اخرى.

(ب)- هورمونات تدخل النسيج المستهدف وتؤثر على سرعات تكوين بروتينات معينة , هورمونات الستيرويد وهورمونات الثايرويد:

ان الالية الرئيسة الثانية لعمل الهورمونات والتي تتضمن هورمونات الستيرويد هي كالاتي:

تدور هورمونات الستيرويد في الدم متصلة ببروتين معين يعمل ناقلا" لها, ومنه تتحرر عند اعتراضها غشاء البلازما, داخلة الى سايتوبلازم الخلية بواسطة الانتشار, حيث تتصل هناك بناقل بروتين معين اخر (مستقبل) مسببا" له تغييرا" في الهيئة المجسامية, ويتكون المعقد هورمون-مستقبل الذي يخترق النواة ويرتبط بمنطقة معينة من الكروماتين تسمى عنصر استجابة الهورمون , حيث يعمل تاثيره عن طريق تنظيم سرعة الاستنساخ لجينات معينة في نوى الخلايا المستهدفة.

ان بعض الهورمونات الستيرويدية مثل استروجين وكلوكوكوتيكويد يمكنها تحفيز عملية تكاثر وتفاضل الخلايا وبهذا فان فعاليات حياتية مختلفة تتغير توافقيا" كي تحدث التغيرات الفسيولوجية.

ومن سلسلة الاحداث التي تحصل في النواة خلال الساعة الاولى بعد المعاملة بهورمون استروجين مثلا" هي:

1. **زيادة استيعاب النواة للمركبات الوسطية للحامض النووي الرايبوزي.**
2. **زيادة سرعة تكوين الاصناف الرئيسة الثلاثة للحامض النووي الرايبوزي.**
3. **زيادة تكوين بروتينات الكروموسوم الغير الهيستونية.**
4. **زيادة فعالية هيكل الكروماتين.**
5. **زيادة فعالية كل من انزيم الحامض النووي الرايبوزي بوليميرس (1) الذي يحفز تكوين الحامض النووي الرايبوزي الرايبوسومي وكذلك زيادة فعالية انزيم الحامض النووي الرايبوزي بوليميرس (2) الذي يحفز تكوين الحامض النووي الرايبوزي الرسول.**

<u>اسئلة الفصل السابع:</u>

س1/ مستقبل هورمون كلوكورتيكويد يمتلك مناطق وظيفية متعددة, ما هي؟

س2/ كيف يتم تخليق هورمونات كاتيكول امين والهورمونات الستيرويدية؟

س3/ ما اهمية التغذية المرتدة؟ ارسم مخطط يوضح تنظيم افراز الهورمونات عن طريق التغذية المرتدة؟ وماهي الاتجاهات التي تأخذ التغذية المرتدة؟

س4/ وضح بالتفصيل كيف يتم تنشيط بروتين كينيس بواسطة cAMP ؟ موضحا" بمخطط العلاقة التنظيمية بين الانزيمات الايضية للكلايكوجين؟

س5/ وضح لماذا يعمل كوانوسين احادي الفوسفات الحلقي cGMP كرسول ثاني اخر بالاضافة الى ادينوسين احادي الفوسفات الحلقي cAMP في نقل بعض تاثيرات الهورمون؟

س6/ وضح كيف تؤثر فعالية تركيز ايونات الكالسيوم في داخل الخلية؟

س7/ وضح بمخطط الية عمل الهورمون الذي يرتبط بالمستقبل داخل الخلية؟

س8/ وضح بالتفصيل التفسيرات المهمة التي تبين كيف ان هورمونات الستيرويد تولد التغيرات الكمية في سرعة تكوين الحامض النووي الرايبوزي؟

س9/ ارسم مخطط يوضح تنظيم خطوات تعقب الاستنساخ في تعبير الجين المعين؟

س10/ ماهي الحالات التي تفسر نموذج السيطرة على الخطوات التي تعقب الاستنساخ بفعل الهورمون؟ وضحها بالتفصيل؟

س11/ ما المقصود بما يلي:

1- الجين التركيبي. 2- الجين التنظيمي

س12/ وضح بالتفصيل تأثير الهورمونان ثلاثي ايودو ثايرونين (T_3) ورباعي ايودوثايرونين (T_4) على الامراض الناجمة عن الغدة الدرقية؟

المصادر العربية:

1- خولة احمد ال فليح (مدخل الى الكيمياء الحياتية).

2- قيس عطوان الكيلاني (الكيمياء الحيوية).

3- عباس دواس المالكي (الكيمياء الحياتية).

المصادر الانكليزية:

1- Lynne B. Jorde, Ph.D**. Biochemistry Notes.** 2002 Kaplan, Inc.

2- Robert J. Robbins**. Molecular Biology Fundamentals.** 1994, 1995 Robert Robbins, Johns Hopkins University.

3- Integrated DNA Technologies. **The Polymerase Chain Reaction.** 2005 and 2011.

4- Stephen C. Blacklow, Ronald T. Raines T. Wendell A. Lim, Philip D. Zamore, and Jeremy R. Knowles**. Triosephosphate Isomerase Catalysis Is Diffusion Controlled.** Biochemistry 1988, 27, 1158-1167

5- Leggio, A.; Gioia, M.L.D.; Perri, F.; Liguori, A. **Tetrahedron**, **2007**, *63*, 8164-8173.

6- Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. **Protecting groups in organic synthesis**, Fourth edition, Wiley-interscience, New York, **2006**.

7- Rothman, D.M.; Vazquez, M.E.; Vogel, E.M.; **Imperiali**, B., *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2865-2868

8- Chan, W.; White, P. **Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis**, Oxford, New York, **2000**.

9- Keith ó Proinsias. **Short Peptide Synthesis**. Lecture, 8th February 2010.

10- Kates S. A., AlbericioF. **Solid--Phase Synthesis.** A practical guide, Marcel Dekker, Inc., , 2000(86/VK 5500 K19)