جامعة الشهيد حمه لخضر- الوادي
كليـــــة العلـــــوم الدقيـــقـــــــة
قسم الكيمياء

دروس وتمارين في كيمياء المنتجات الطبيعية

من اعداد : د. عبادي عبد الرزاق

مقدمة لطلبة :2 ماستر كـــــيمياء عضوية

2023-2024

فهرس المحتويات

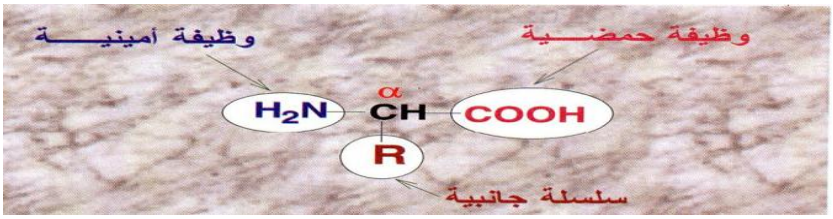
المقدمة العامة 1	
الفصل الأول : الأحماض الأمينية والببتيدات والبروتينات والأحماض النووية	1
الفصل الثاني: الكربوهيدرات (السكريات)	32
الفصل الثالث: الأحماض الدهنية	52
المراجع	66

مقدمة : يطلق لفظ المنتجات الطبيعية علي المركبات التي تنتج بواسطة الكائن الحي ويشمل هذا التعريف العديد من المركبات التي تنتمي الي طوائف مختلفة جميع المنتجات الطبيعية تلعب دورا مهما في التفاعلات الحيوية واكثرها اهتماما المركبات التي يتم فصلها من النباتات والكائنات الدقيقة نظرا لأهميتها لدى الإنسان في مجالات كثيرة .

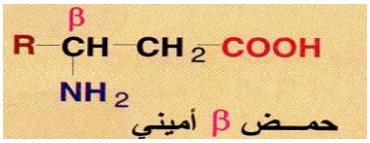
الفصل الأول: الأحماض الأمينية والببتيدات والبروتينات والأحماض النووية.

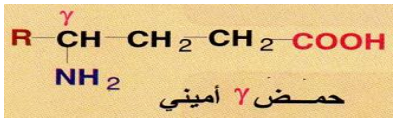
I. الأحماض الأمينية

1- تعريفها : هي مركبات عضوية تحتوي وظيفتين حمضية (-COOH) وأمينية ($-NH_2$) في الموقع α بالنسبة لمجموعة الكربوكسيل وسلسلة جانبية (-R) متغيرة قد تكون أليفاتية أو حلقية وصيغتها النصف مفصلة هي :



توجد أيضا بعض الأحماض β أمينية و γ أمينية .





و يوجد حوالي 150 حمضا أمينيا منها 20 تدخل في تركيب البروتينات للكائنات الحية

2- تسميتها وتصنيفها : لكل حمض أميني اسم لاتيني خاص به ويرمز له بالحروف الثلاثة الأولى ، وتصنف بعدة طرق حسب طبيعة السلسة الجانبية (R) ، ومنها التصنيف الآتي :

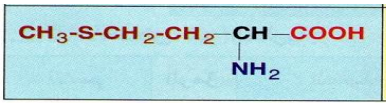
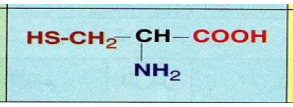
- الأحماض الأمينية الخطية - الأحماض الأمينية الحلقية

1-2 . الأحماض الأمينية الخطية

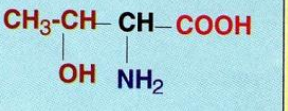
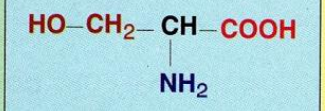
أ- الأحماض الأمينية ذات السلاسل الكربونية البسيطة :

الأسم	الرمز	الصيغة الكيميائية	الاسم	الرمز	الصيغة الكيميائية
glycine غليسين	Gly	H—CH(NH2)—COOH	Leucine لوسين	Leu	CH3-CH(CH3)-CH2-CH(NH2)-COOH
Alanine الألانين	Ala	CH3—CH(NH2)—COOH	Isoleucine ايزولوسين	Ile	CH3-CH2-CH(CH3)-CH(NH2)-COOH
Valine فالين	Val	CH3-CH(CH3)-CH(NH2)-COOH			

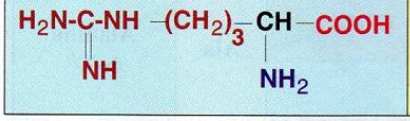
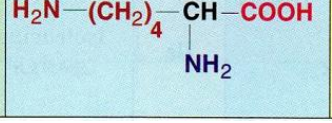
ب- الأحماض الأمينية الكبريتية : تحتوي R على الكبريت .

	Met	Méthionine مثيونين		Cys	Cystéine سيستئين

ج- الأحماض الأمينية الهيدروكسيلية : تحتوي على الـ OH .

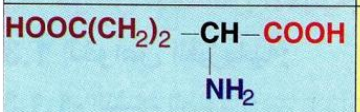
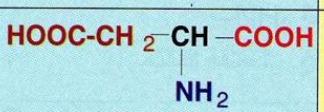
	Thr	Thréonine الثريونين		Ser	Sérine السيرين

د- الأحماض الأمينية القاعدية : تحتوي على مجموعة أمين ثانية (NH_2) في R .

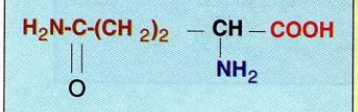
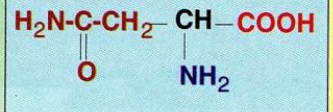
الصيغة الكيميائية	الرمز	الاسم	الصيغة الكيميائية	الرمز	الاسم
	Arg	Arginine أرغنين		Lys	Lysine ليزين

هـ - الأحماض الأمينية الحامضية وأميداتها :

الأحماض الأمينية الحامضية : تحتوي على مجموعة كربوكسيلية ثانية (COOH) في R .

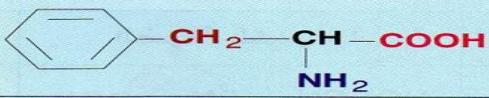
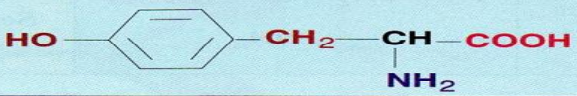
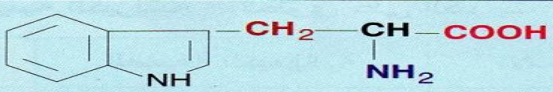
الصيغة الكيميائية	الرمز	الاسم	الصيغة الكيميائية	الرمز	الاسم
	Glu	acide Glutamique حمض الغلوتاميك		Asp	Acide Aspartique حمض الاسبارتيك

الأحماض الأمينية الأميدية : هي أميدات الأحماض الأمينية الحامضية

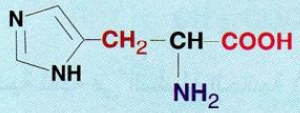
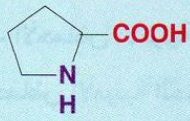
الصيغة الكيميائية	الرمز	الاسم	الصيغة الكيميائية	الرمز	الاسم
	Gln	Glutamine الغلو تامين		Asn	Asparagine الاسبارجين

2-2 . الأحماض الأمينية الحلقية

أ- الأحماض الأمينية العطرية : تحتوي R على حلقة بنزينية .

الصيغة الكيميائية	الرمز	الاسم
	Phe	Phénylalanine فنيل ألانين
	Tyr	Tyrosine تيروزين
	Trp	Tryptophane تريبتوفان

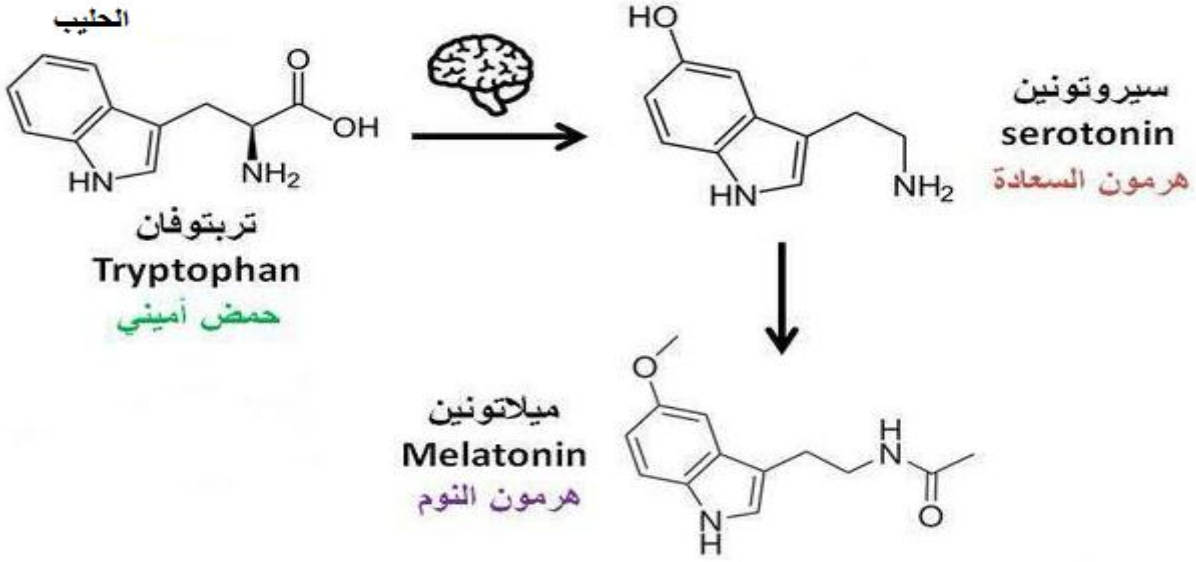
ب- الأحماض الأمينية غيرالعطرية : تحتوي R على حلقة أمينية .

الاسم	الرمز	الصيغة الكيميائية	الاسم	الرمز	الصيغة الكيميائية
Histidine هستدين	His		Proline البرولين	Pro	

3- الوظائف البيولوجية للأحماض الأمينية :

تساهم الأحماض الامينية ومشتقاتها في الوظائف الخلوية كالنقل العصبي وتنظيم نمو الخلية وعندما تدخل الأحماض الامينية في البروتينات فإنها تقوم بالعديد من الوظائف البنيوية والهرمونية والتحفيزية الضرورية لاستمرار الحياة.

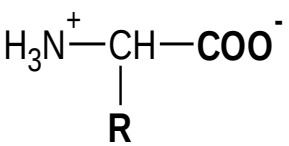
كما أن الإنزيمات والهرمونات التي تحفز وتنظم جميع العمليات الحيوية بالجسم هي من البروتينات . والبروتينات تساعد على تنظيم التوازن المائي للجسم وتحافظ على الرقم الهيدروجيني المناسب داخله وهي تساعد في تبادل العناصر الغذائية بين السوائل الخلوية والأنسجة والدم واللمف .



4- الخواص الفيزيائية للأحماض الامينية

4- 1. الخاصية الامفوتيرية:

- تحتوي جميع الأحماض الامينية على مجموعتين قابلتين للتأين المجموعة الكربوكسيلية والمجموعة الأمينية.
- تكون الأحماض الأمينية في المحاليل ذات $PH = pH_i$ على شكل أيون ثنائي القطب أي أيون متعادل كهربائيا (Zwitterion) لأن الوظيفتين الحمضية و الأمينية متأينتين.



اذا كان : $pK\ \mathbf{a_1}$ ثابت تفكك حموضة **COOH** - . $pK\ \mathbf{a_2}$ ثابت تفكك حموضة **NH_2** -

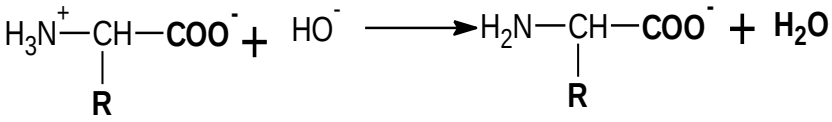
$pK\ \mathbf{a_R}$ ثابت تفكك حموضة **R**- في حالة احتوائها على مجموعة**COOH** - أو **NH_2** - بصفة عامة قاعدة.

تحسب قيمة pH_i بالعلاقة :

إذا كان **R** لا يحتوي على مجموعة **COOH**أو **NH_2**	إذا كان**R** يحتوي على مجموعة **COOH**	إذا كان**R** يحتوي على مجموعة **NH_2** أو قاعدة
$pH_i = \frac{pKa_1 + pKa_2}{2}$	$pH_i = \frac{pKa_1 + pKa_R}{2}$	$pH_i = \frac{pKa_2 + pKa_R}{2}$

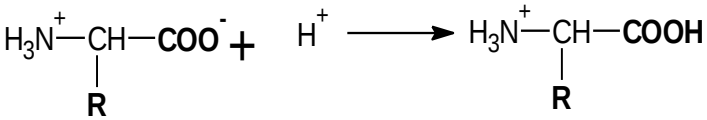
- في وسط قاعدي($pH_i < PH$) :

المجموعة الامينية $^+NH_3$ - تحرر بروتون H^+ ويظهر على شكل انيون :

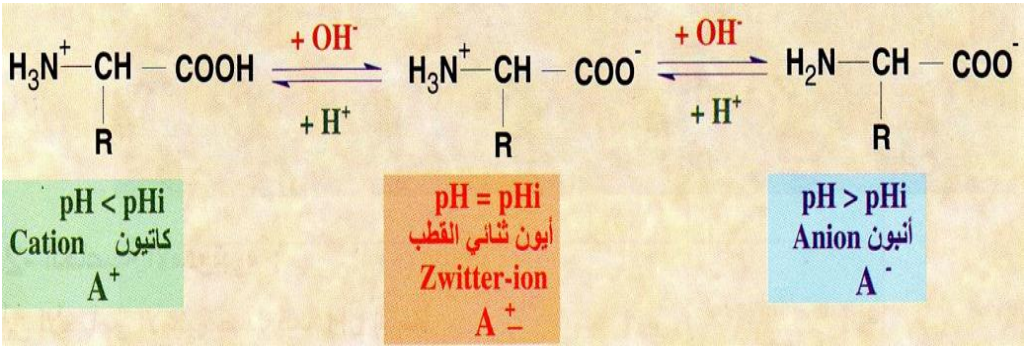


- في وسط حامضي($pH_i > PH$) :

المجموعة الحمضية**COOH** - تكتسب بروتون H^+ ويظهر الحامض الاميني على شكل كاتيون :



لذلك تمتاز الأحماض الأمينية بالخاصية الأمفوتيرية:

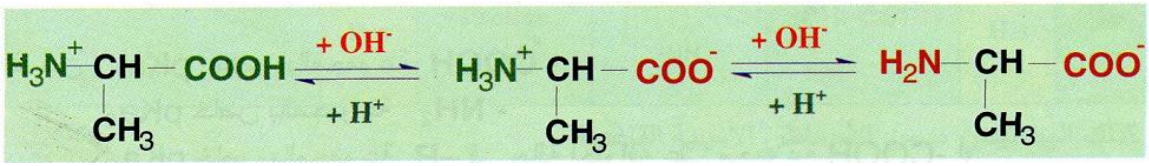


قيم الـ pH_i لبعض الاحماض الامينية

PH_i	$PKa_R(R)$	$pKa_2(-NH_2)$	$pKa_1(-COOH)$	الرمز	الاسم اللاتيني
5.97		9.60	2.34	Gly	glycine
6.00		9.69	2.34	Ala	Alanine
5.96		9.62	2.32	Val	Valine
5.98		9.60	2.36	Leu	Leucine
5.68		9.15	2.21	Ser	Sérine
5.60		9.10	2.09	Thr	Thréonine
5.07		10.28	1.96	Cys	Cystéine
5.74		9.21	2.28	Met	Méthionine
2.77	3.66	9.60	1.88	Asp	Acide Aspartique
3.22	4.25	9.67	2.19	Glu	Acide Glutamique
9.74	10.53	8.95	2.18	Lys	Lysine
10.76	12.48	9.04	2.17	Arg	Arginine
5.48		9.13	1.83	Phe	Phénylalanine
5.66		9.11	2.20	Tyr	Tyrosine
5.41		8.73	2.16	Asn	Asparagine
5.89		9.39	2.83	Trp	Tryptophane
7.58	6.00	9.17	1.82	His	Histidine

مثال $_1$: أكتب الصيغ الأيونية للـ Ala عند تغير الـ pH من 1 الى 12 ، ثم أحسب قيمة الـ pHi .

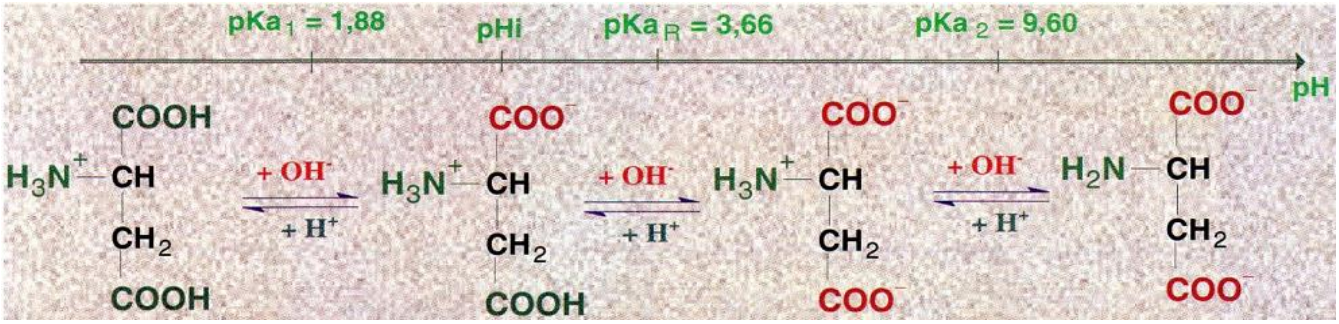
الحل : الصيغ الأيونية للـ Ala



$$PHi = \frac{pKa1 + pKa2}{2} = \frac{2.34+9.69}{2} = 6.01$$

مثال $_2$: أكتب الصيغ الأيونية للـ Asp عند تغير الـ pH من 1 الى 12 ، ثم أحسب قيمة الـ pHi .

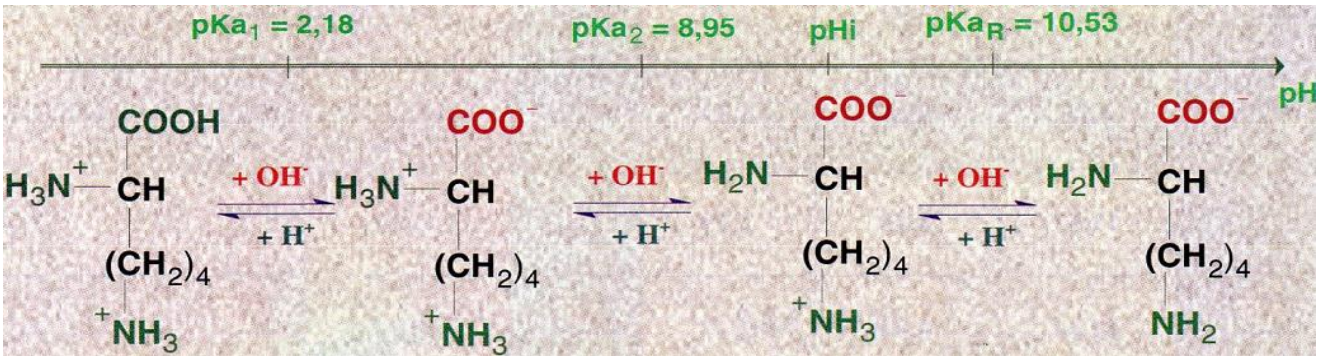
الحل : الصيغ الأيونية للـ Asp



$$PHi = \frac{pKa1 + pKaR}{2} = \frac{1.88+3.66}{2} = 2.77$$

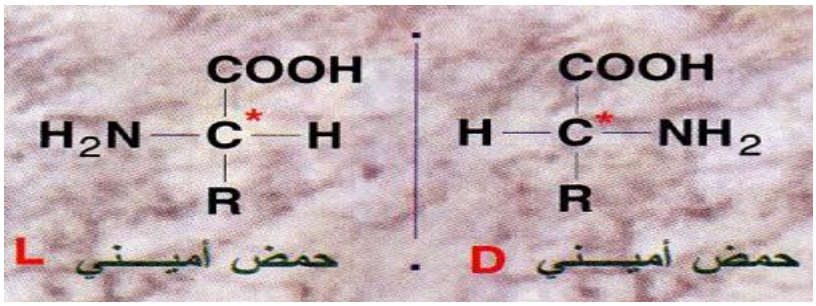
مثال 3: أكتب الصيغ الأيونية للـ Lys عند تغير الـ pH من 1 الى 12 ، ثم أحسب قيمة الـ pHi .

الحل : الصيغ الأيونية للـ Lys



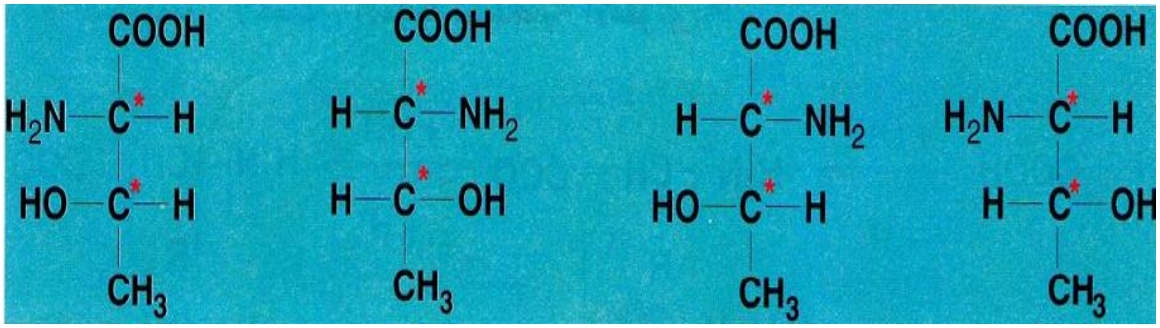
$$PHi = \frac{pKa2 + pKaR}{2} = \frac{8.95+10.53}{2} = 9.74$$

2-4. النشاط الضوئي : تتميز الأحماض الامينية بالفاعلية الضوئية لاحتوائها على C لا متناظرة ما عدا الغليسين ، لذلك توجد على صورتين متناظرتين D (يميني) و L(يساري) حسب موضع مجموعة الأمين .



مثال : مثل المماكبات الضوئية للحمض الأميني الثريونين (Thr) .

الحل : Thr لديه 2C* ونتيجة لذلك لديه 4 مماكبات ضوئية هي :

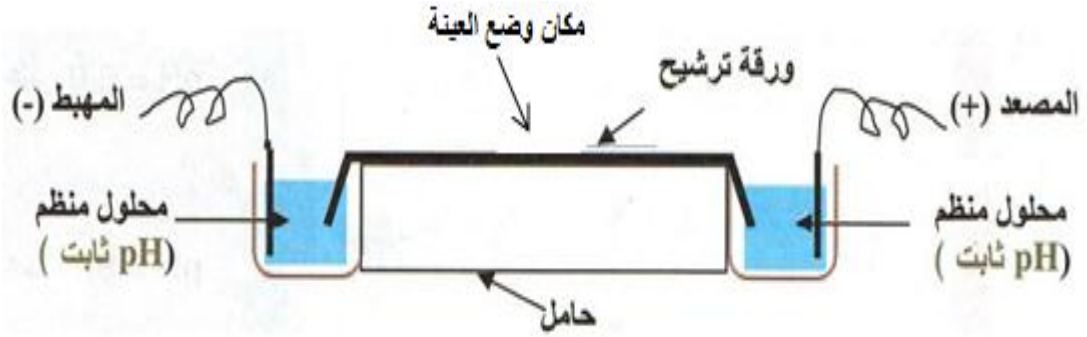


3-4. الذوبان : هي مركبات صلبة متبلورة ، درجة انصهارها عالية تفوق 200°C وتذوب في الماء والمذيبات القطبية بدرجات متفاوتة ولا تذوب في المذيبات العضوية غير القطبية مثل الإيثر البترولي والبنزين...الخ .

5-4. الهجرة الكهربائية (électrophorèse):

تستعمل الخاصية الأمفوتيرية للأحماض الأمينية في فصلها عن طريق جهاز الهجرة الكهربائية الذي يسمح بفصل المركبات المشحونة سواء كانت أحماضا أمينية أو بروتينات أو غيرها .

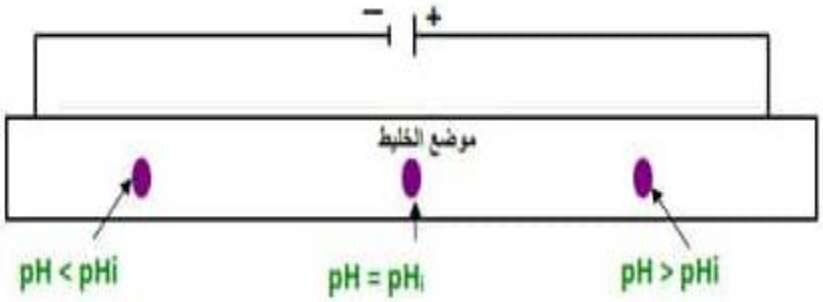
يتم وضع المزيج من الأحماض الأمينية على شريط الفصل الذي يتكون من ورق الترشيح أو مادة هلامية يكون متصلا بحجرتين تحتوي كل منهما على محلول منظم ذي PH محدد ، تحتوي احداهما على القطب (-) يدعى مهبط والآخر القطب (+) يدعى مصعد متصلين بمولد كهربائي كما في الشكل :



تستخدم هذه التقنية لفصل المركبات ذات الأيونات المختلفة عند pH مناسب للمحلول المنظم وعموما أفضل فصل يكون عند pH يساوي أو قريب من pH_i لأحد الجزيئات ويتوسط pH_i باقي المكونات .

- هذه التقنية تسمح بفصل الأحماض الأمينية التي لها قيم pH_i مختلفة
- لا تسمح بفصل الأحماض الأمينية التي لها قيم pH_i متقاربة مثل pH_i (Ala)=6 و pH_i (Gly)=5.97 .

- عندما يكون pH > pH_i الحمض الأميني يهجر على شكل أنيون نحو المسرى الموجب (المصعد)
- عندما يكون pH < pHi الحمض الأميني يهجر على شكل كاتيون نحو المسرى السالب (المهبط).
- عندما يكون pH = pH_i الحمض الأميني يكون على شكل أيون ثنائي القطب أي أيون متعادل كهربائيا فإنه لا يهاجر و يبقى في نقطة الانطلاق .



ملاحظة : يمكن تقدير مسافة الهجرة على شريط الهجرة الكهربائية بحساب ΔpH

تطبيق : قدر مسافة الهجرة على شريط الهجرة عند PH=5.97 وذلك بحساب $\Delta_P H$ مع تمثيلها على الجهاز لمزيج من الأحماض الأمينية التالية :Asp , Arg , Lys

الحل : الاشارة تدل على الهجرة نحو أحد الأقطاب

$$\Delta pH = pH - pH_i$$

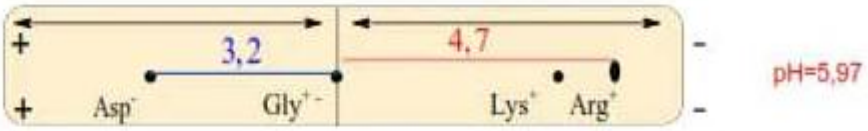
$$\Delta pH_{Arg} = 5,97 - 10,67 = -4,7$$

$$\Delta pH_{Lys} = 5,97 - 9,74 = -3,77$$

$$\Delta pH_{Asp} = 5,97 - 2,77 = +3,2$$

$$\Delta pH_{Gly} = 5,97 - 5,97 = 0$$

العدد يشير الى مسافة الهجرة



الارغنيين يهجر مسافة 4,7 نحو القطب السالب على شكل (Arg^+)

اليزين يهجر مسافة 3,77 نحو القطب السالب على شكل (Lys^+)

حمض الاسبارتيك يهجر مسافة 3,2 نحو القطب الموجب على شكل (Asp^-)

6-4. الكشف عن الأحماض الأمينية بطريقة الكروماتوغرافيا الورقية :

أ- المبدأ: وهي طريقة جيدة للكشف عن الأحماض الأمينية بالاعتماد على هجرتها وسرعة توزعها بين طورين أحدهما ثابت (الورق) والأخر متحرك (المذيب العضوي) ، ولكل حمض عضوي معامل سريان R_f خاص حيث $Rf = \frac{l}{d}$

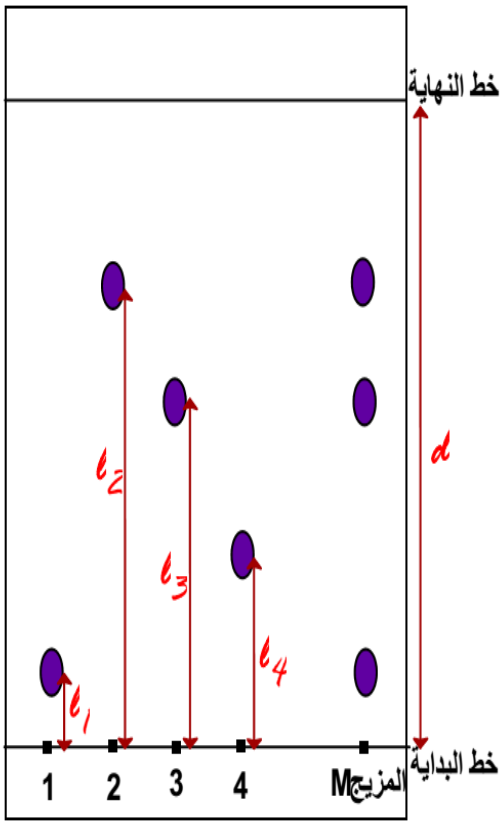
ب- خطوات العمل

- وضع المذيب داخل وعاء الفصل يكون قبل 24 ساعة من بداية التجربة وأن لا يكون مستوى المذيب أعلى من الخط المرسوم على الورقة.
- قطع الورقة بعرض أقل من عرض وعاء الفصل.
- رسم خط البداية في أسفل الورقة بقلم الرصاص يبعد عن الحافة بـ 2 cm .
- أخذ محاليل الأحماض الأمينية الشاهدة و محلول العينة بأنابيب شعرية مختلفة.
- وضع قطرات المحاليل الشاهدة والعينة في أماكنها المخصصة تفصلها مسافات محددة على خط البداية.
- جفف القطرة بعد وضعها مباشرة حتى لا تتسع في كل مرة مع تكرار العملية لعدة مرات.
- ضع الورقة داخل وعاء الفصل وأتركها لمدة كافية لحدوث الهجرة.
- جفف الورقة داخل المدخنة، رشها بالكاشف ثم جفف بمجفف الشعر حتى ظهور بقع ملونة.

ج- مثال

- 1، 2 ، 3 ، 4 الأحماض الأمينية الشاهدة المعلومة.
- M مزيج الأحماض الأمينية لمحلول العينة.

الكروماتوغرام



في المثال الموجود في الكروماتوغرام بعد رش ورقة الكروماتوغرافيا بكاشف النينهيدرين و تجفيفها داخل المجفف تظهر بقع ملونة بالأزرق البنفسجي .

1 ، 2 ، 3 ، 4 الأحماض الأمينية الشاهدة المعلومة.

M مزيج الأحماض الأمينية لمحلول العينة

يتضح من الكروماتوغرام أن المزيج M يحتوي على الحمضين الأمينين 1 و2 و 3.

5- الخواص الكيميائية للأحماض الامينية

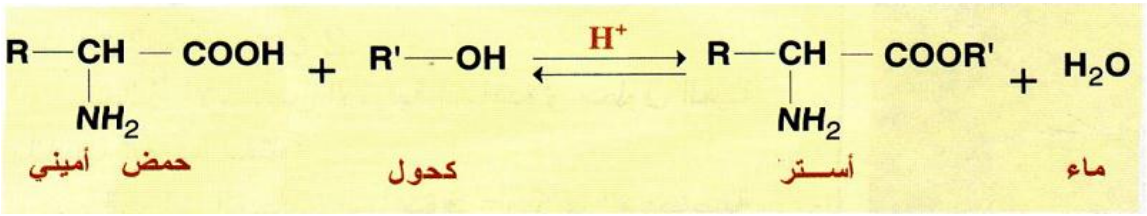
يمكن تقسيم تفاعلات للأحماض الامينية الى :

5-1. الخواص الناتجة عن المجموعة الكربوكسيلية :

تمتلك نفس الخواص الأساسية للأحماض العضوية .

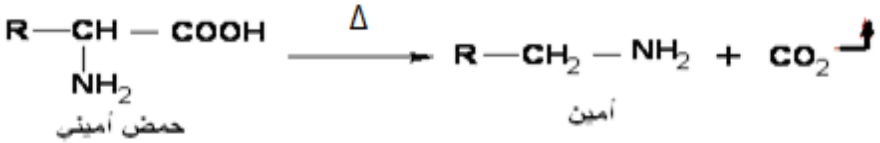
أ- تفاعل الأسترة :

تتفاعل الأحماض الأمينية مع الكحولات لتشكيل أستر الحمض الأميني والماء ، ويستخدم هذا التفاعل لحماية المجموعة الكربوكسيلية أثناء عملية بناء الببتيدات ويتم هذا التفاعل في المختبر عند غلي الحمض الأميني مع الكحول في وجود HCl.



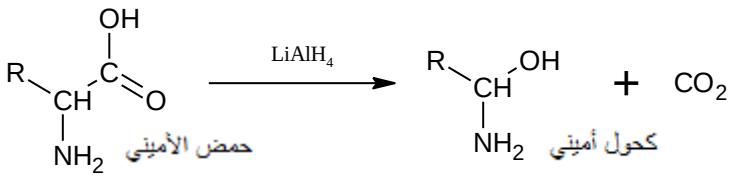
ب- تفاعل نزع مجموعة الكربوكسيل:

ويتحقق كيميائيا وذلك بتسخين الحمض الأميني بحذر شديد أو إنزيميا بتدخل إنزيمات الديكربوكسيلاز وينتج أمين وCO_2



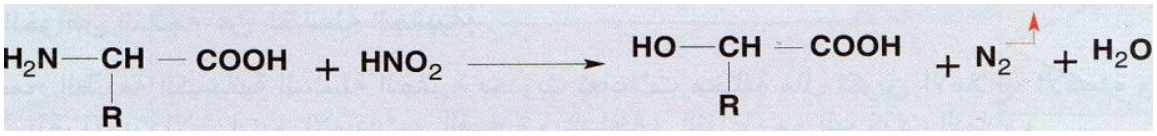
ج- تفاعل ارجاع مجموعة الكربوكسيل:

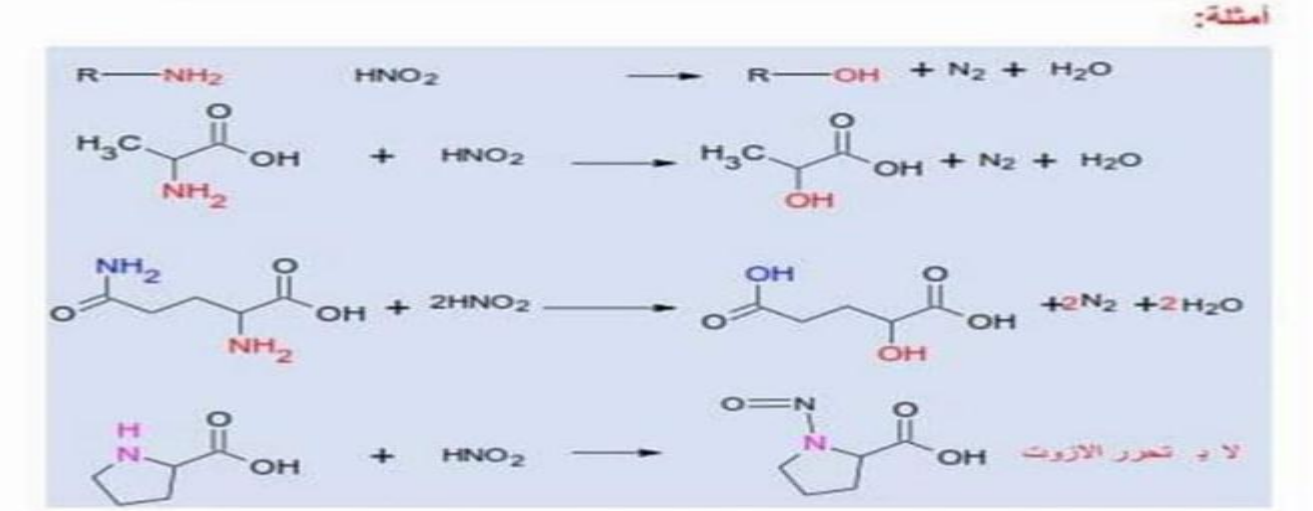
يتم باستخدام مادة مرجعة مثل هدريد الليثيوم والألمنيوم $LiAlH_4$ فيتحول الحمض الأميني الى كحول أميني كما يلي:



2-5. الخواص الناتجة عن مجموعة الأمين : تشترك في هذه التفاعلات مجموعة الأمين فقط وأهمها :

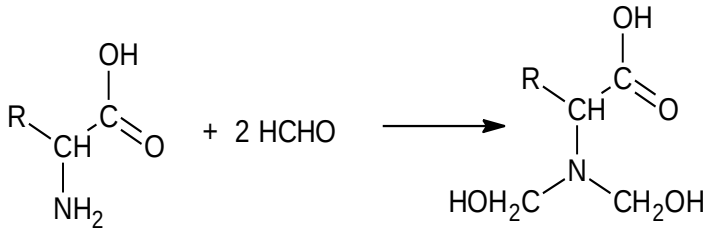
أ- نزع مجموعة الأمين : ويتحقق بفعل حمض النيتروز ويتحرر الآزوت ، تسمح مثل هذه التفاعلات بتحديد المجاميع الأمينية الحرة للأحماض الأمينية والببتيدات والبروتينات .





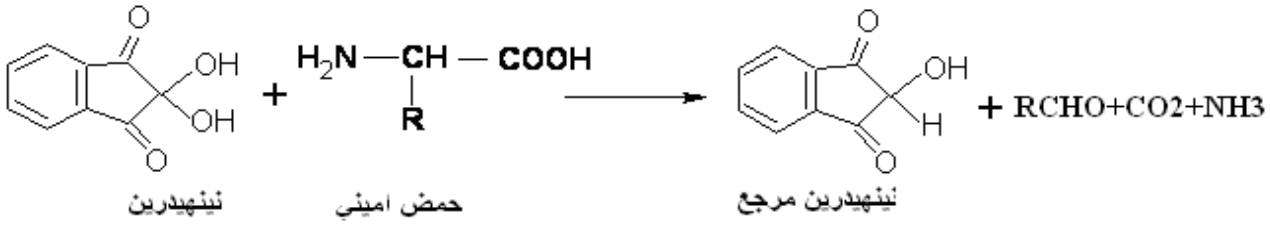
ب- التفاعل مع الميثانال :

يعتبر كوسيلة لكبح قاعدية مجموعة الأمينو وبالتالي إمكانية معايرة الحمض الأميني (بعد أن تم حماية مجموعة الأمينو) باستخدام كاشف ف-ف .

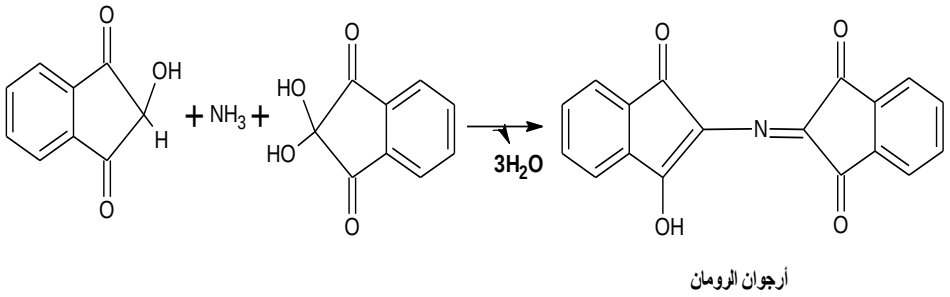


ج- التفاعل مع النينهيدرين :

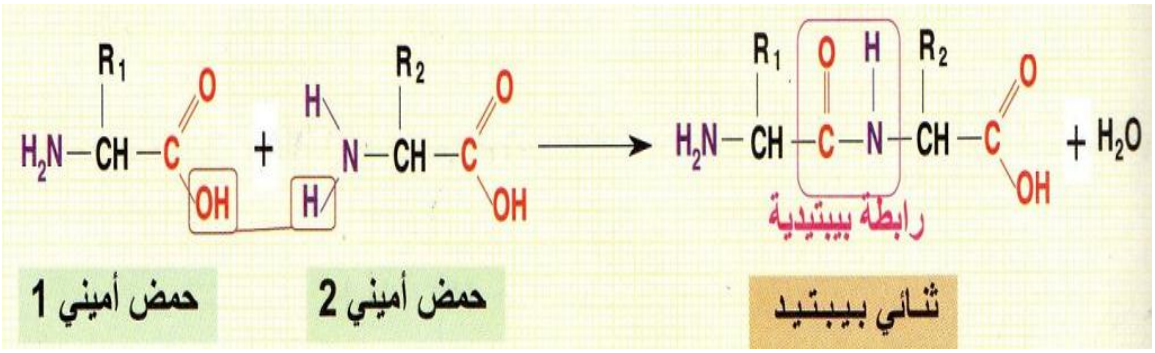
المرحلة (1) : النينهيدرين مؤكسد قوي يؤدي عن طريق تفاعل نزع مجموعة الأمين التأكسدية للأحماض الأمينية الى تشكل نينهيدرين مرجع وألدهيد وتحرر NH_3 و CO_2 كما يلي:



المرحلة (2) : يتفاعل النينهدرين المرجع مع NH_3 وجزيئة أخر من النينهدرين ليعطي مركب أزرق بنفسجي (أرجوان الرومان) ماعدا البرولين يكون اللون أصفر ، يستغل هذا التفاعل في الفصل الكروماتوغرافي والمعايرات اللونية للأحماض الأمينية .

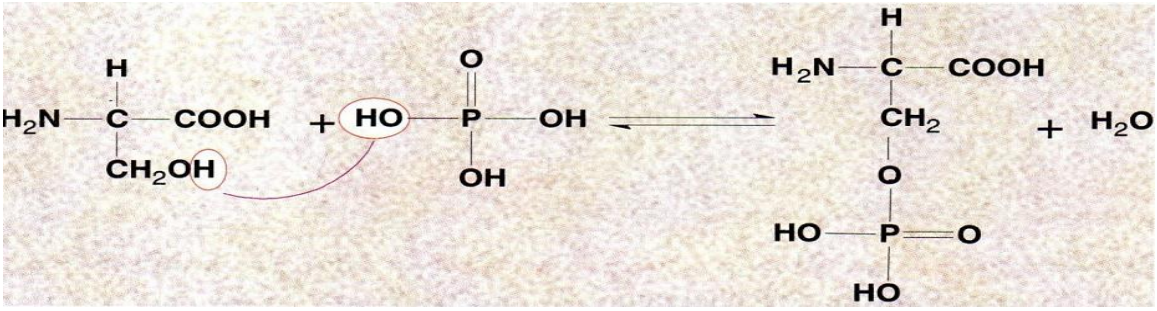


3-5. الخواص المشتركة بين المجموعتين الكربوكسيلية والأمينية : حيث يتشكل ثنائي ببتيد كما يلي :

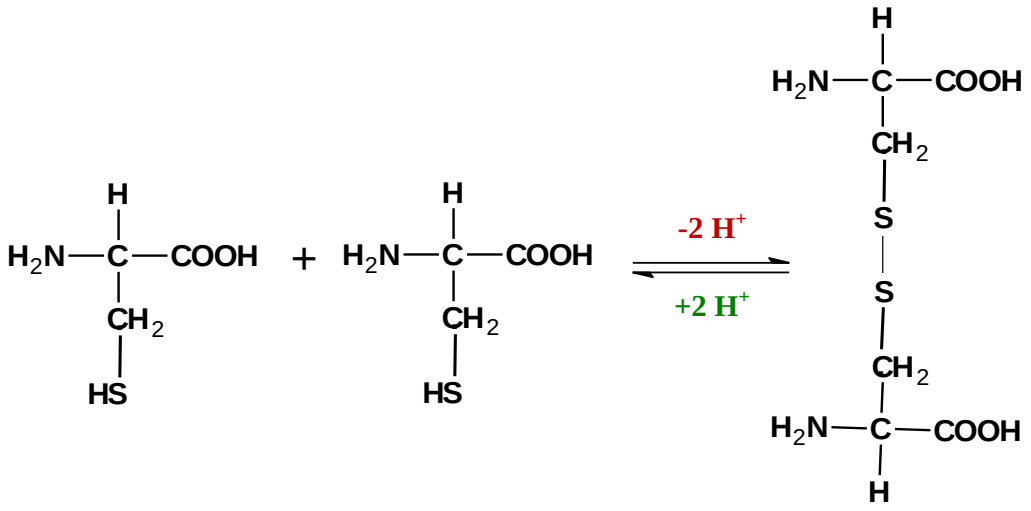


4-5. الخواص الناتجة عن السلسلة الجانبية :

أ– تفاعل مجموعة OH لحمض Ser مع حمض الفوسفوريك: له أهمية في تنظيم عمل كثير من الانزيمات التي تحتوي في موقعها النشط على Ser وناتج التفاعل فوسفوسرين وماء.



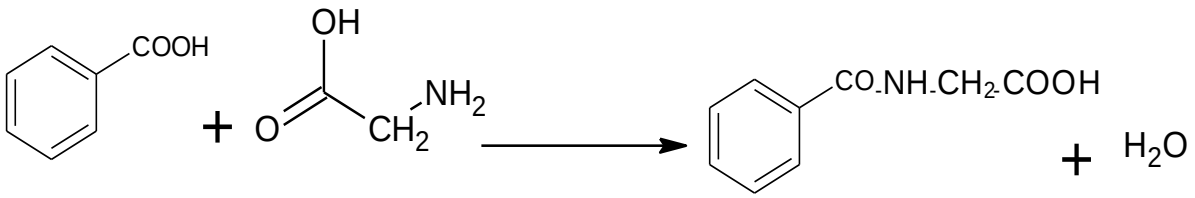
ب– تفاعل مجموعة SH لحمض Cys : حيث يحافظ على التركيب البنائي لبعض البروتينات بتشكل جسر كبريتي.



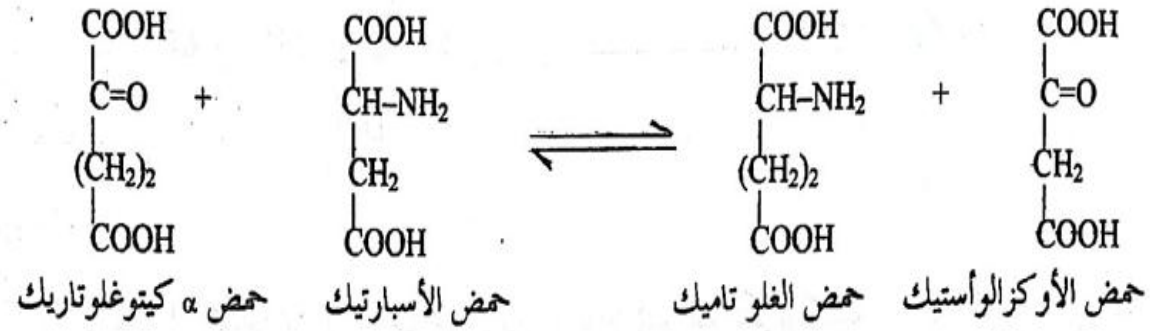
سيستين

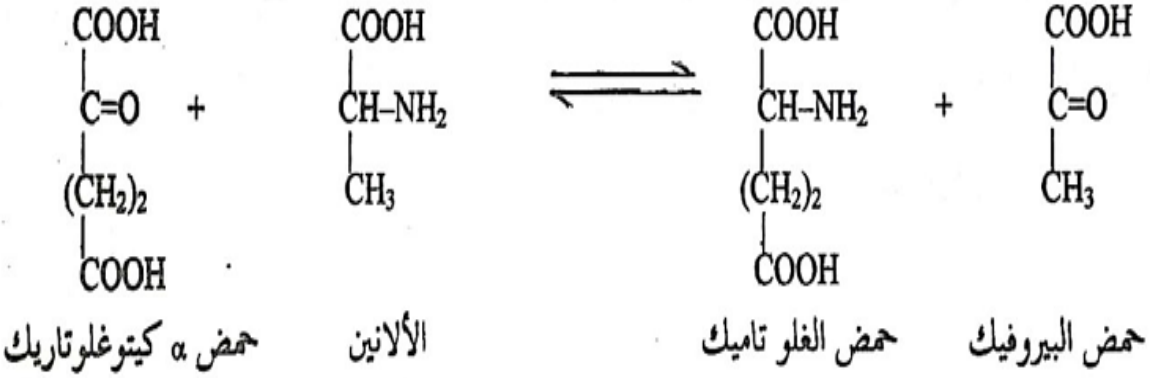
تفاعل نزع السمية :

يعتبر هذا التفاعل أساس عمليات لتخليص الجسم من المواد السامة و طرحها خارج الجسم . حيث يتم في الكبد ربط المركب الأوروماتي مثل حمض البنزوئيك إلى الزمرة الأمينية للحمض الأميني الغلايسين Gly ليشكل مركب منزوع السمية ليتمكن الجسم من طرحه عبر الكلى إلى خارج الجسم.



5-5. تفاعلات نقل مجموعة الأمين : تشترك الأحماض الأمينية في تفاعلات إنتقال مجموعة الأمين والتي تحدث فيها أن تنتقل مجموعة الأمين من حمض أميني الى حمض سيتوني وكمثال على ذلك :





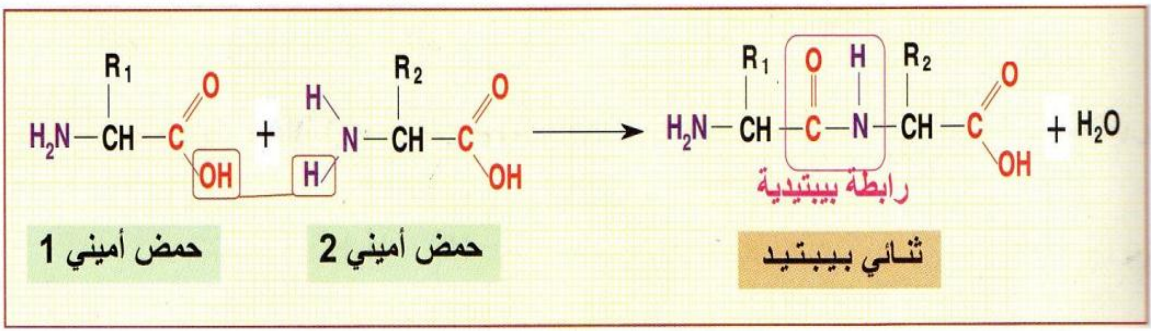
ملاحظة :

يكون مصير المركبات الناتجة عن التفاعلات السابقة الذكر :

- يؤكسد حمض البيروفيك الى أستيل CoA وهذا الأخير إما يهدم في دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل أو يدخل في تركيب الأحماض الدهنية .
- حمض α كيتوغلوتاريك وحمض الأكسالوأستيك مركبان من مركبات دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل .
- NH_3 ينقل في صورة غلوتامين الى الكبد أين يحول إلى يوريا ، أو ينقل الى الكليتين أين يحول الى NH_4^+ ويطرح مع البول ، ويدخل كذلك في تركيب القواعد البيورينية والبريميدية .

II. الببتيدات

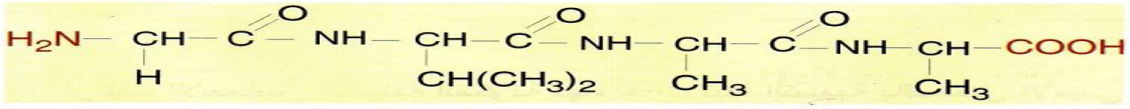
1- تعريف : ينتج الببتيد من اتحاد حمضين أمينيين على الأقل بإزاحة H_2O ، فترتبط الوظيفة الحمضية للحمض-1 مع الوظيفة الأمينية للحمض-2 لتتكون رابطة ببتيدية ، يسمى الناتج ثنائي ببتيد .



2- التسمية والتصنيف :

أ- التسمية : تبدأ التسمية بالحمض الأميني الطرفي الذي يحتوي NH_2– طرفية حرة بالجهة اليسرى للببتيد مع استبدال (ن) ب(ل) بنهاية اسم كل حمض أميني ماعدا الحمض الأميني الأخير الذي يحتوي على COOH– حرة نكتب اسمه دون تغيير.

مثال: • صيغة رباعي الببتيد Gly-val- Ala-Ala



اسمه: غليسيل فاليل ألانيل ألانين (GlycylValylAlanylAlanine)

ب- **التصنيف:** نميز عادة :

الببتيدات قليلة التعدد

و هي متشكلة من اتحاد اقل من 10 أحماض امينية فيما بينها :

- ثنائي الببتيد المتشكل من حمضين امينيين .
- ثلاثي الببتيد المتشكل من 3 أحماض امينية

الببتيدات المتعددة

عبارة عن مركبات متشكلة ابتداء من اتحاد 10 أحماض امينية على الأقل

مثال الأنسولين الذى يتكون من سلسلتين :

سلسلة ــ أ- متكونة من 21 حمضا أمينيا

سلسلة ــ ب- متكونة من 30 حمضا أمينيا

3- تشكيل ببتيد من n حمض أميني :

حساب احتمالات تشكل ببتيد من n حمض امينى

1) حالة دون تكرار الحمض الأميني

- يتشكل n عامليلي

$$n!=n\times(n-1)\times(n-2)\times.....1$$

2) حالة تكرار الحمض الأميني

- يتشكل n^n

مثال (1):

احسب عدد الببتيدات التي تتشكل من 4 أحماض أمينية

أ- حالة عدم تكرار الحمض الأميني في الببتيد

ب- حالة تكرار الحمض الأميني في الببتيد

الإجابة (1):

حساب عدد الببتيدات التي تتشكل من 4 أحماض أمينية

أ- حالة عدم التكرار يتشكل

$$n!=4!=4\times3\times2\times1=24$$

ب- حالة التكرار يتشكل

$$n^n=4^4=4\times4\times4\times4=256$$

مثال (2):

اكتب صيغ الببتيدات التي تتشكل من الاحماض أمينية التالية: Ala, Arg, Gly

أ- حالة عدم تكرار الحمض الأميني في الببتيد

ب- حالة تكرار الحمض الأميني في الببتيد

الإجابة (2):

حساب عدد الببتيدات التي تتشكل من 3 أحماض أمينية

أ-حالة عدم التكرار يتشكل

$$n!=3!=3\times2\times1=6$$

Ala – Arg – Gly Gly – Ala – Arg Arg – Gly – Ala

Ala – Gly – Arg Gly – Arg – Ala Arg – Ala – Gly

ب- حالة التكرار يتشكل

$$n^n=3^3=3\times3\times3=27$$

Ala – Arg – Gly	Gly – Ala – Arg	Arg – Gly – Ala
Ala – Gly – Arg	Gly – Arg – Ala	Arg – Ala – Gly
Ala – Ala – Gly	Gly – Gly – Arg	Arg – Arg – Ala
Ala – Ala – Arg	Gly – Gly – Ala	Arg – Ala – Gly
Ala – Gly – Ala	Gly – Arg – Gly	Arg – Ala – Arg
Ala – Arg – Ala	Gly – Ala – Gly	Arg – Gly – Ala
Gly – Ala – Ala	Arg – Gly – Gly	Ala – Arg – Arg
Arg – Ala – Ala	Ala – Gly – Gly	Gly – Arg – Ala
Ala – Ala – Ala	Gly – Gly – Gly	Arg – Arg – Arg

4- التحليل المائي للببتيدات :

4-1. الإماهة الحامضية للببتيدات : في وسط حمضي وبالتسخين عند 110°C تتفكك الرابطة الببتيدية وتشكل أحاض أمينية حرة .

4-2. الإماهة الإنزيمية للببتيدات:

أ- الأمينوببتيداز: تحفز التحليل المائي للروابط الببتيدية ابتداء من الطرف الذي يحتوي على **مجموعة أمين ($-NH_2$) حرة** وبذلك تتكون أحماض أمينية ، في المثال يتحرر الألانين أولا ثم الفالين ثم الغلايسين ...السيرين .

$$Ala\text{-}Val\text{-}Gly\text{-}Phe\text{-}Leu\text{-}Tyr\text{-}Ser + 6H_2O \xrightarrow{\text{الأمينوببتيداز}} Ala + Val + Gly + Phe + Leu + Tyr + Ser$$

ب- التربسين : تحفز التحليل المائي للروابط الببتيدية التي تأتي بعد الأحماض الأمينية القاعدية (Lys , Arg) .

$$Ala\text{-}Val\text{-}Lys\text{-}Phe\text{-}Leu\text{-}Arg\text{-}Ala\text{-}Gly + 2H_2O \xrightarrow{\text{التربسين}} Ala\text{-}Val\text{-}Lys + Phe\text{-}Leu\text{-}Arg + Ala\text{-}Gly$$

في هذا المثال يتكون :ثلاثي ببتيد من Ala-Val-Lys ثلاثي ببتيد من Phe-Leu-Arg وثنائي ببتيد Ala-Gly

ج- الكيموتربسين : تحفز التحليل المائي للروابط الببتيدية التي تأتي بعد الأحماض الأمينية العطرية (Tyr , Trp , Phe) .

$$Ala\text{-}Trp\text{-}Val\text{-}Phe\text{-}Leu\text{-}Arg\text{-}Ala\text{-}Tyr\text{-}Gly + 2H_2O \xrightarrow{\text{الكيموتربسين}} Ala\text{-}Trp + Val\text{-}Phe + Leu\text{-}Arg\text{-}Ala\text{-}Tyr + Gly$$

في هذا المثال يتكون : ثنائي ببتيد Ala-Trp وثنائي ببتيد Val-Phe ورباعي ببتيد Leu-Arg-Ala-Tyr وGly حر .

د- الكربوكسي ببتيداز: تحفز التحليل المائي للروابط الببتيدية ابتداء من الطرف الذي يحتوي على مجموعة كربوكسيل **(-COOH) حرة** وبذلك تتكون أحماض أمينية .

$$Met\text{-}Ala\text{-}Val\text{-}Gly\text{-}Phe\text{-}Leu\text{-}Tyr\text{-}Ala\text{-}Gly + 8\ H_2O \xrightarrow{\text{الكربوكسي ببتيداز}} Gly + Ala + Tyr + Leu + Phe + Gly + Val + Ala + Met$$

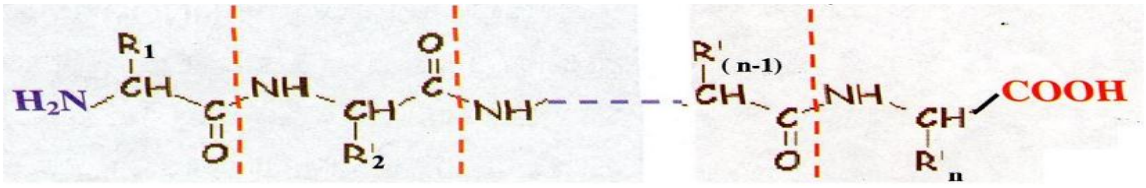
في هذا المثال :يتحرر Gly أولا ثم Ala ثم Tyr ثم Leu ... Met

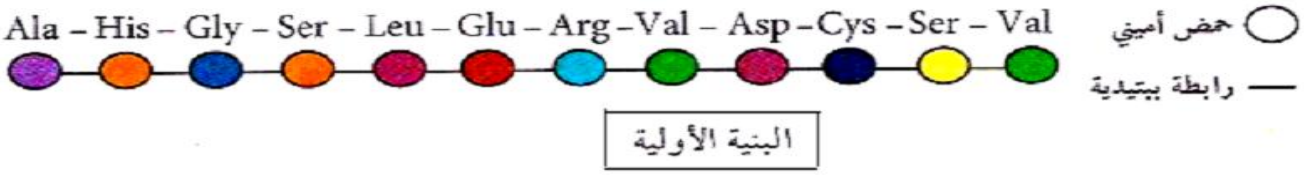
III. البروتينات

1- تعريفها :

- ✓ مركبات عضوية معقدة تتكون من عدد كبير من الأحماض الأمينية مرتبطة بروابط ببتيدية .
- ✓ توجد في جميع الكائنات الحية الحيوانية والنباتية والبكتيريا ، وهي ذات أهمية كبيرة لكونها تدخل في تركيب المادة الحية كما تلعب دورا هاما خارج العضوية في الميدان الصناعي والطبي .
- ✓ يعود التنوع الكبير في البروتينات إلى الاحتمالات الكبيرة التي تنتج عن الاختلاف في تسلسل الأحماض الأمينية وعددها وأنواعها .

2- التركيب البنائي الأولي للبروتينات : ينتج من تسلسل مجموعة من الأحماض الأمينية مرتبطة بروابط ببتيدية .



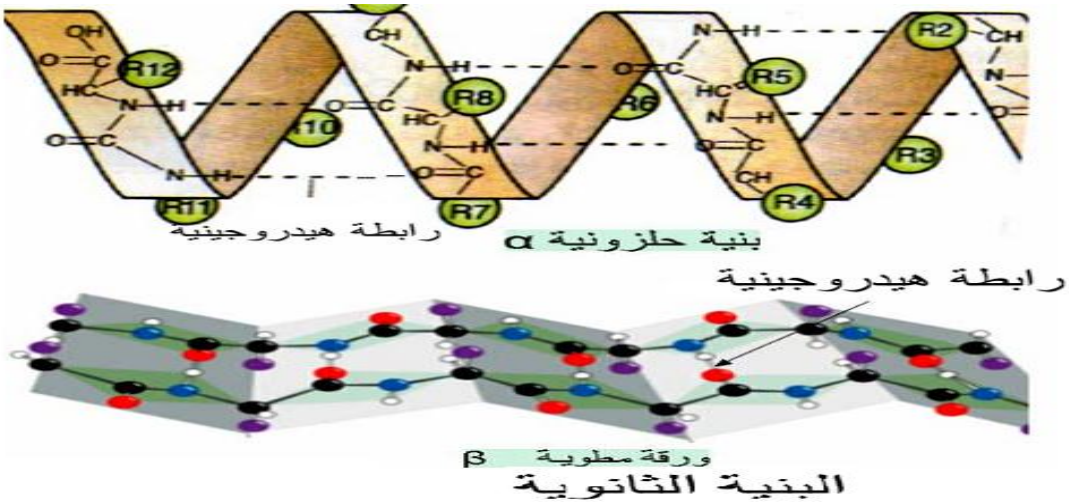


البنية الأولية

3- التركيب البنائي الثانوي للبروتينات : وهي التفاف السلسلة الببتيدية ذات البنية الأولية لتكوين بنيات ثانوية في مناطق محددة من السلسلة الببتيدية ، ونميز نوعين من الأشكال :

- البنية الحلزونية α : وهي التفاف السلسلة الببتيدية في مناطق محددة لتأخذ الشكل الحلزوني .
- البنية الثانوية β : وهي إنطواء السلسلة الببتيدية في مناطق محددة لتأخذ شكل الوريقات المطوية .

تحافظ البنيات الثانوية على تماسكها بواسطة روابط هيدروجينية بين مجموعات CO و NH للروابط الببتيدية .



4- الكشف عن البروتينات(تفاعل بيوري):

نكشف عن البروتينات بالكشف عن الروابط الببتيدية **بطريقة بيوري** :

عند إضافة محلول **كبريتات النحاس** $(CuSO_4)$ في وسط قاعدي (OH^-) إلى محلول بروتيني

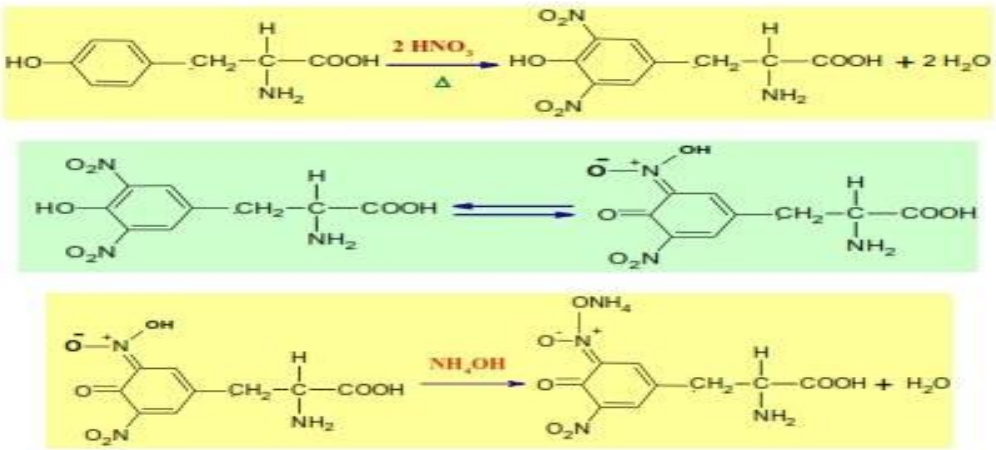
يتشكل معقد بين أيون النحاس Cu^{2+} و الروابط الببتيدية للبروتين وظهور لون **أزرق بنفسجي**.

5- الكشف عن الأحماض الامينية العطرية في البروتين(تفاعل كزانثوبروتيك):

نكشف عن الأحماض الأمينية العطرية في هذا البروتين و ذلك بطريقة **كزانثوبروتييك:**

عند إضافة حمض الأزوت المركز (HNO_3) إلى محلول بروتيني يتشكل مركب أزوتي ذو لون أصفر بسبب دخول زمرة النيترو في الحلقة العطرية ، و يتحول اللون إلى البرتقالي عند إضافة هيدروكسيد الأمونيوم المركزة NH_4OH .

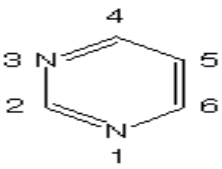
Tyr مع تفاعل كزانثوبروتييك :Xanthoprotéique



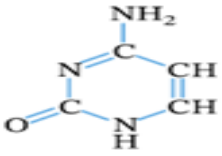
تفاعل كزانثوبروتييك Xanthoprotéique مع phe:

IV- الأحماض النووية

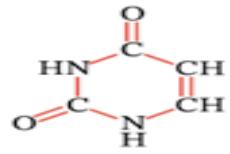
1- القواعد الحلقية غير المتجانسة في الأحماض النووية : وهي القواعد البيورينية والبيريميدينية .



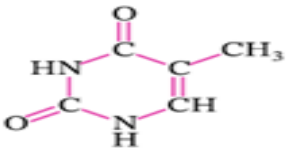
Pyrimidines
بيريميدين



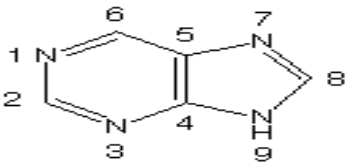
سيتوزين (C)



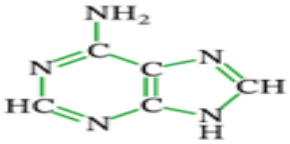
يوراسيل (U)
(في جزيء RNA فقط)



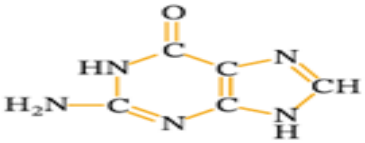
تايمين (T)
(في جزيء DNA فقط)



Purines
بيورين

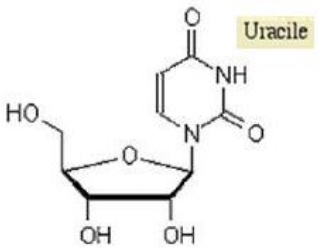


أدينين (A)

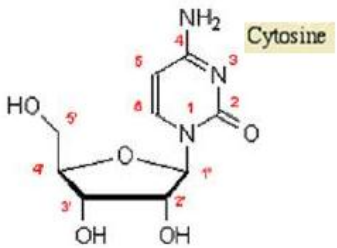


جوانين (G)

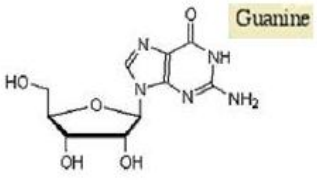
2- النيكليوزيدات : وهي تتكون من اتحاد سكر خماسي(ريبوز أو ريبوز منقوص الأكسجين) وقاعدة آزوتية .



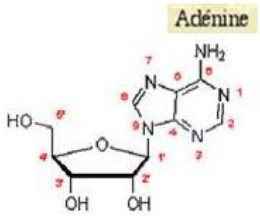
Uracile
Uridine



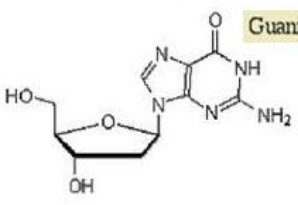
Cytosine
Cytidine



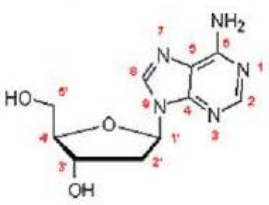
Guanine
guanosine



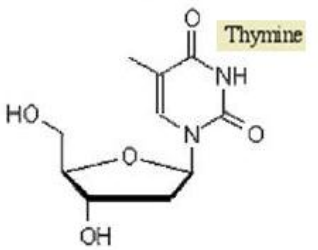
Adénine
Adenosine



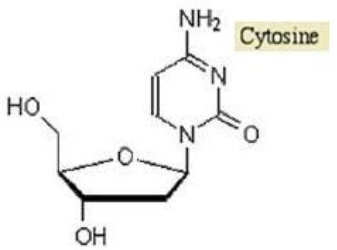
Guanine
Deoxyguanosine



Deoxyadenosine

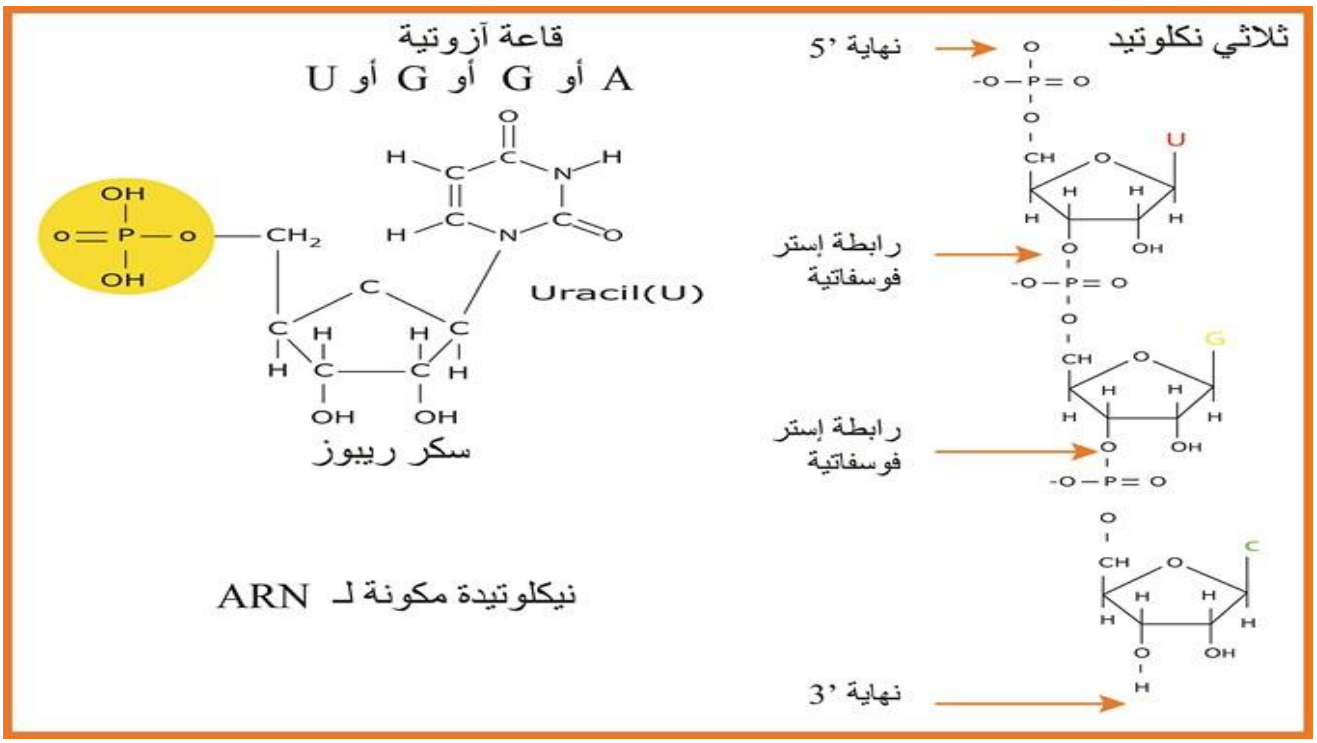


Thymine
Deoxythymidine



Cytosine
Deoxycytidine

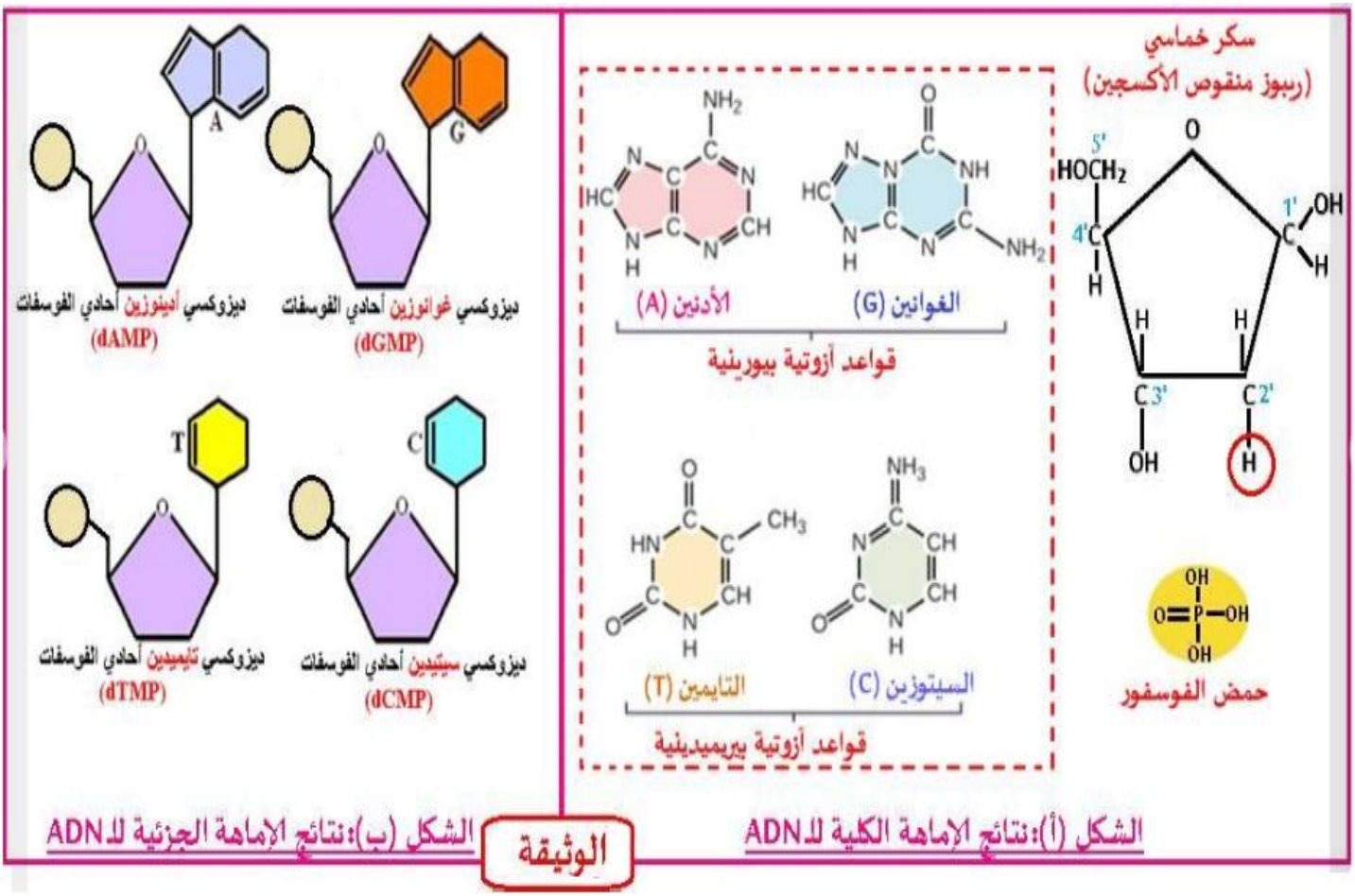
3- النيكليوتيدات : النيكليوتيدة هي أصغر وحدة بنائية للأحماض النووية تتكون من نيكليوزيدة مع حمض الفسفوريك



4- بنية الـ ADN(الحمض الريبي النووي منقوص الأكسجين)

4-1. التركيب الكيميائي للـ ADN :- تتم الإماهة الكلية للـADN في وسط حمضي(HCl) عند 120°C لمدة 2سا (الشكل أ)

- أما الإماهة الجزئية تتم في وجود إنزيم الـ ADNase عند 37°C (الشكل ب) والنتائج موضحة في الوثيقة .

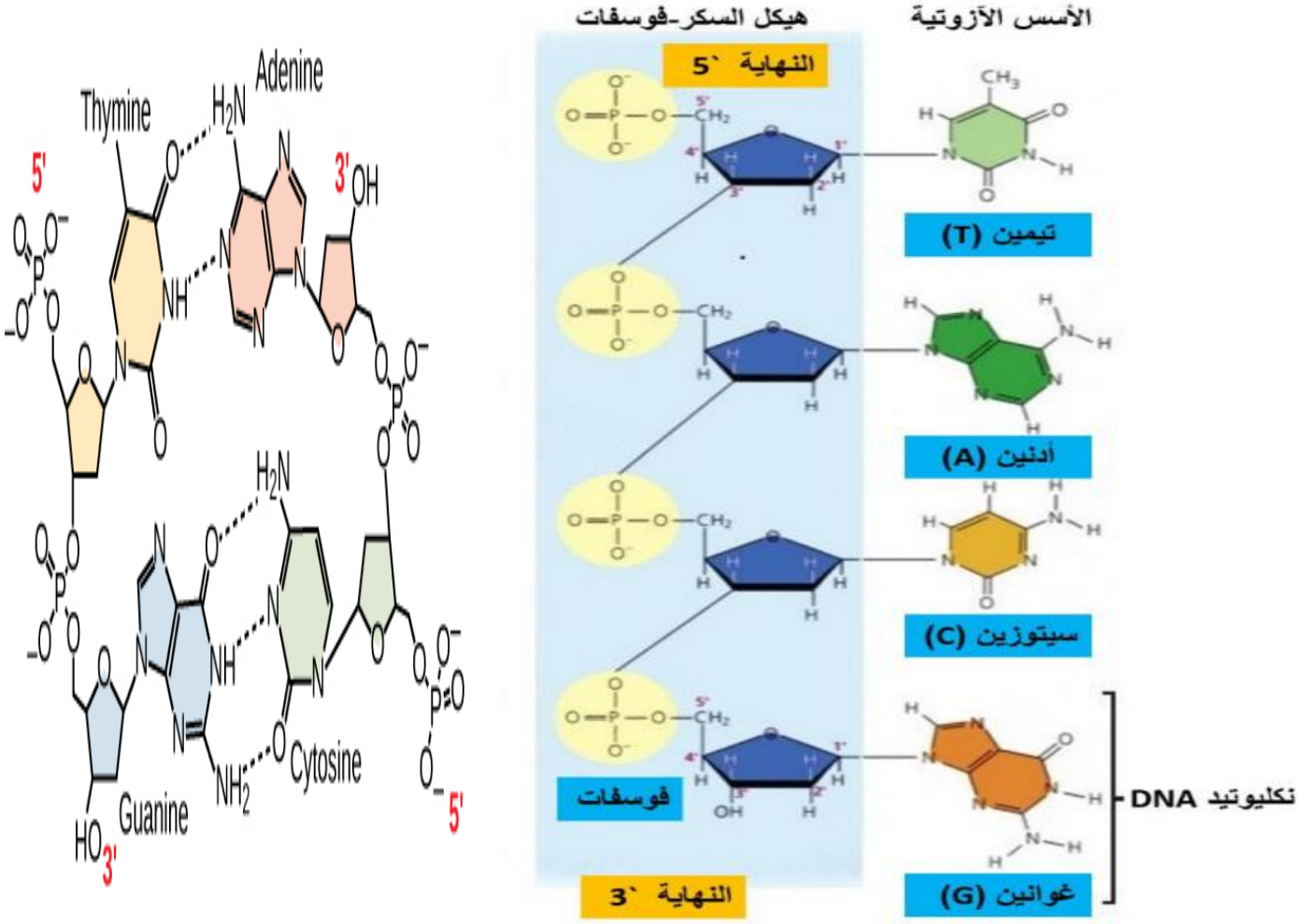


2-4. البنية الأولية للـ ADN

يتركب الـ ADN من تتالي وحدات أساسية كيميائية صغرى هي النيكليوتيدات ، حيث ترتبط فيما بينها بروابط أستر فوسفاتية ، فنحصل على ثنائي أستر فوسفاتي المرتبط بين الكربون 3′ والكربون 5′ للنيكليوزيدين المتجاورين ، يعني ذلك أنه يشارك 2OH من كل جزيئة فوسفات في الأسترة ويبقى OH حر مما يكسب الصفة الحمضية للـ ADN .

وهكذا تتشكل سلسلة خطية واحدة من الـ ADN متعددة النيكليوتيدات جراء الارتباط النوعي بين الريبوز منقوص الأكسجين والفوسفات وبشكل منفصل عن الأسس ، مما يدل على أن البنية الأولية للـ ADN لا تتعلق بتتالي الأسس الآزوتية .

يتم ارتباط القواعد الآزوتية على C1 للسكر الخماسي (حيث الـ OH) مع 9 للبيورين أو 1 مع البيريميدين



البنية الأولية الكيميائية للـDNA

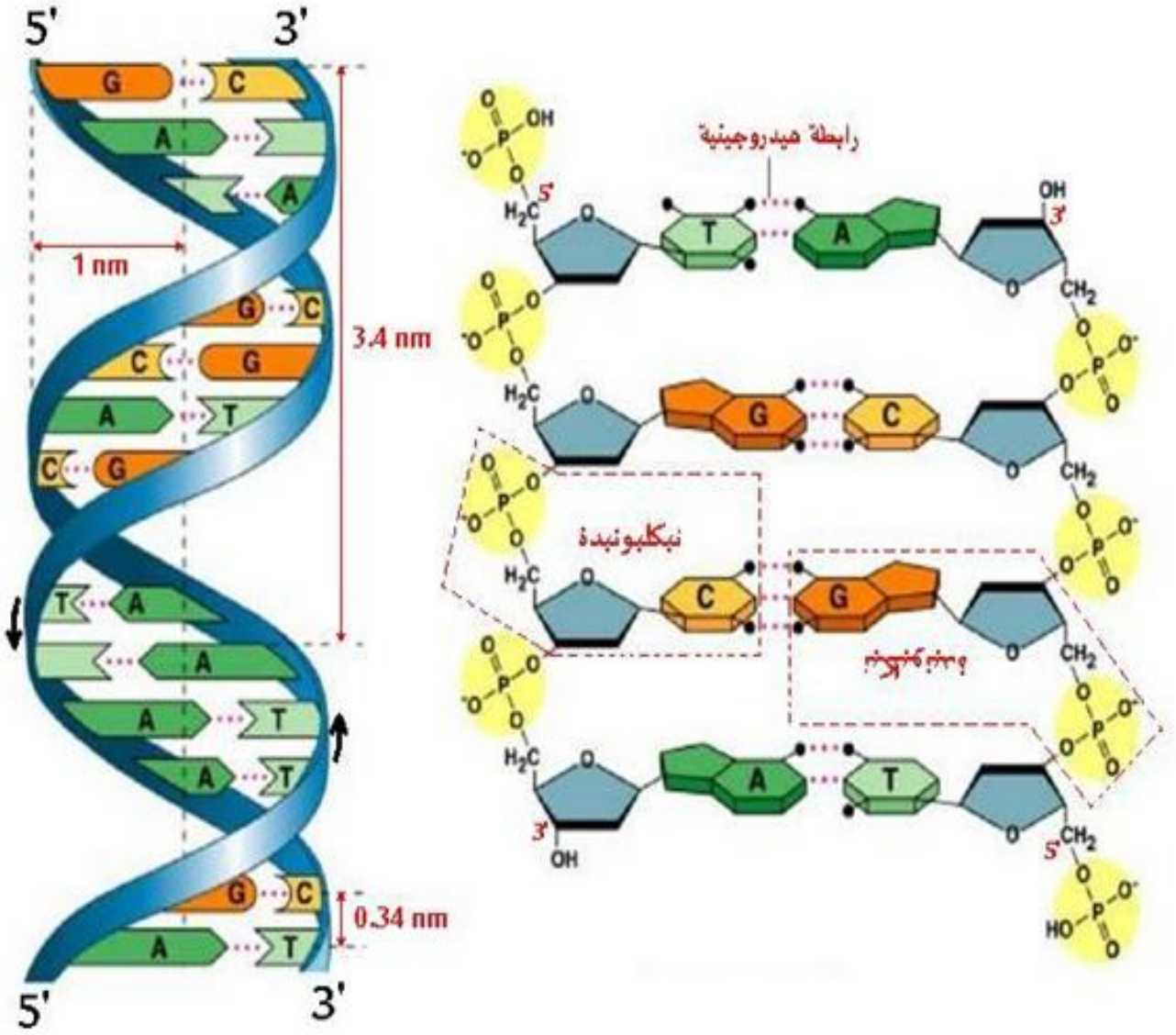
3-4. البنية الثانوية للـ ADN

أ - أعمـــال شارغـــاف: بينت دراسة الـADN عند كائنات حية مختلفة أن عدد النيكليوتيدات T يساوي عدد النيكليوتيدات A وعدد النكليوتيدات G يساوي عدد النيكليوتيدات C وبالتالي فإن $\frac{A}{T}=1$ و $\frac{C}{G}=1$ كما يكون عدد القواعد البيورينية دائما مساويا لعدد القواعد البيريميدية أي A+G= T+C

وبالتالي $\frac{A+G}{T+C}=1$ أما $\frac{A+T}{C+G}\neq 1$ وهذا حسب نوع الكائن الحي.

وهذا يوحي بأن جزيئة الـ ADNتتكون من سلسلتين من متعدد النيكليوتيدات .

ب – نموذج واطسون وكريك : توضح الوثيقة نموذج لبنية الـADN المعتمد حاليا من طرف العالمين سنة 1953 بناء على النتائج الكيميائية التي تحصل عليها شارغاف ، ونتائج التصوير باستعمال الأشعة السينية والتي تحصلت عليها العالمة روزاليند فرانكلين حيث تتكون ADN من سلسلتين من متعدد النيكليوتيدات ملتفتين حلزونيا حول نفس المحور وتكونان في اتجاهين متعاكسين . يبلغ امتداد النيكليوتيدة 0.34nm ومسافة اللفة الواحدة 3.4nm ومنه فكل لفة تتكون من 10نيكليوتيدات .



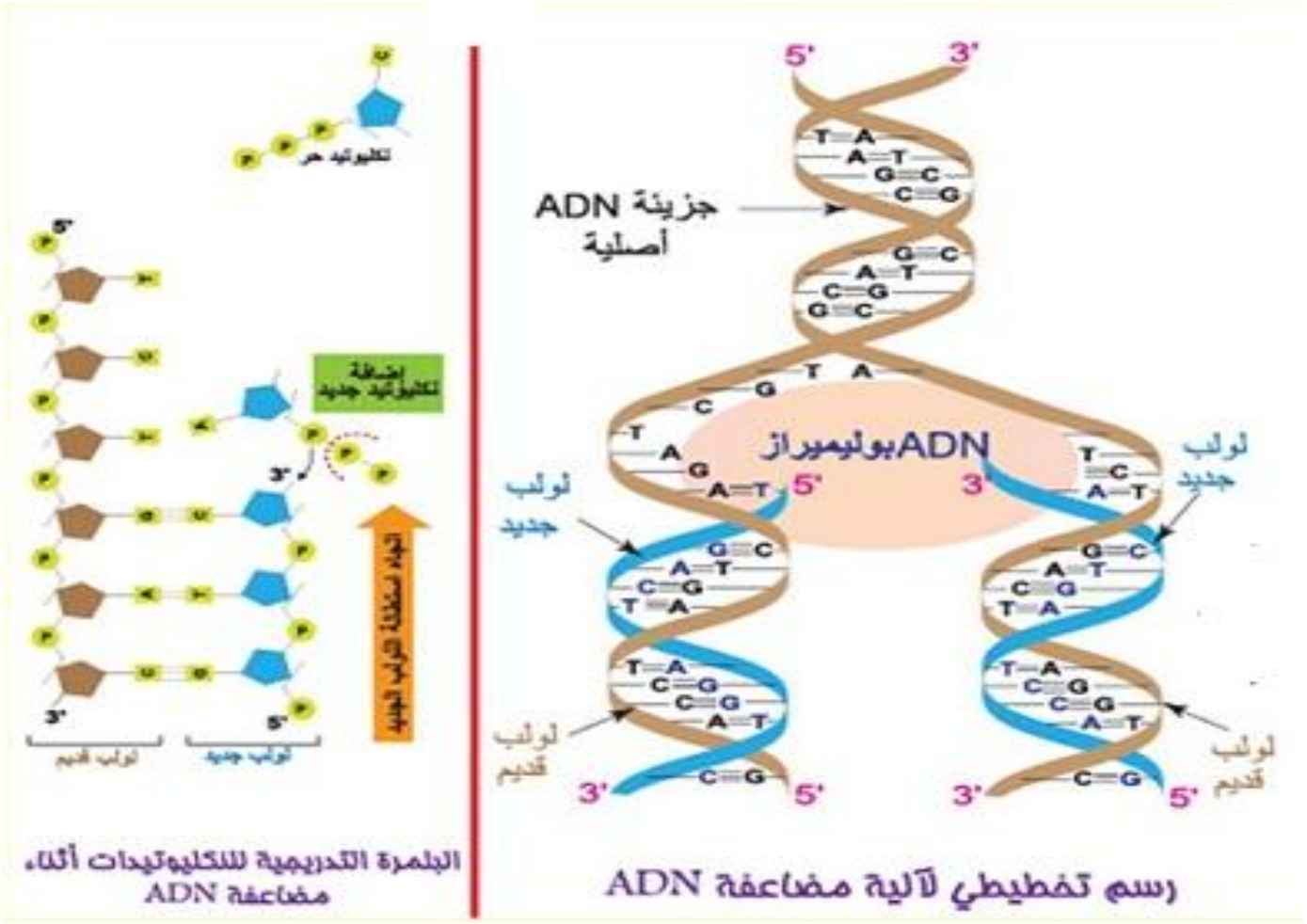
4-4. آلية تضاعف ADN

خلال الفترة S من مرحلة السكون تتواجد العديد من المناطق التي تتم فيها مضاعفة ADN و التي تسمى عيون النسخ.

تتطلب مضاعفة ADN أنزيمات وعوامل مختلفة أهمها:

- أنزيم ADN بوليمرازADN polymérase
- النكليوتيدات الحرة ثلاثية الفوسفات مثل ATP و CTP و GTP .

يعمل أنزيم ADN بوليمراز على النسخ الجزئي للـ ADN بحيث يقوم بالبلمرة التدريجية للنكليوتيدات الحرة باعتماد مبدأ تكامل القواعد الآزوتية، ويستعمل كل لولب قديم كقالب يشيد عليه اللولب الجديد، فنحصل على جزيئتي ADN بنتين متماثلتين فيما بينهما ومماثلتين لجزيئة ADN الأم.



5- الحمض الريبي النووية ARN

يختلف الـ ARN عن الـ ADN فيما يلي :

بدل T في الـ ADN يوجد U في الـ ARN ، بدل ريبوز منقوص الأكسجين يوجد ريبوز ، يتكون الـ ARN من سلسلة واحدة متعددة النيكليوتيدات بدل سلسلتين ، يلعب الـ ARN دورا وسيطا في تصنيع البروتين ويصنف وفقا لبنيته الهندسية الى ثلاثة أنماط هي: الحمض الريبي النووي الرسول (ARN_m) و ARN_t و ARN_r .

تخليق الحمض الريبي النووي الرسول (ARN_m)

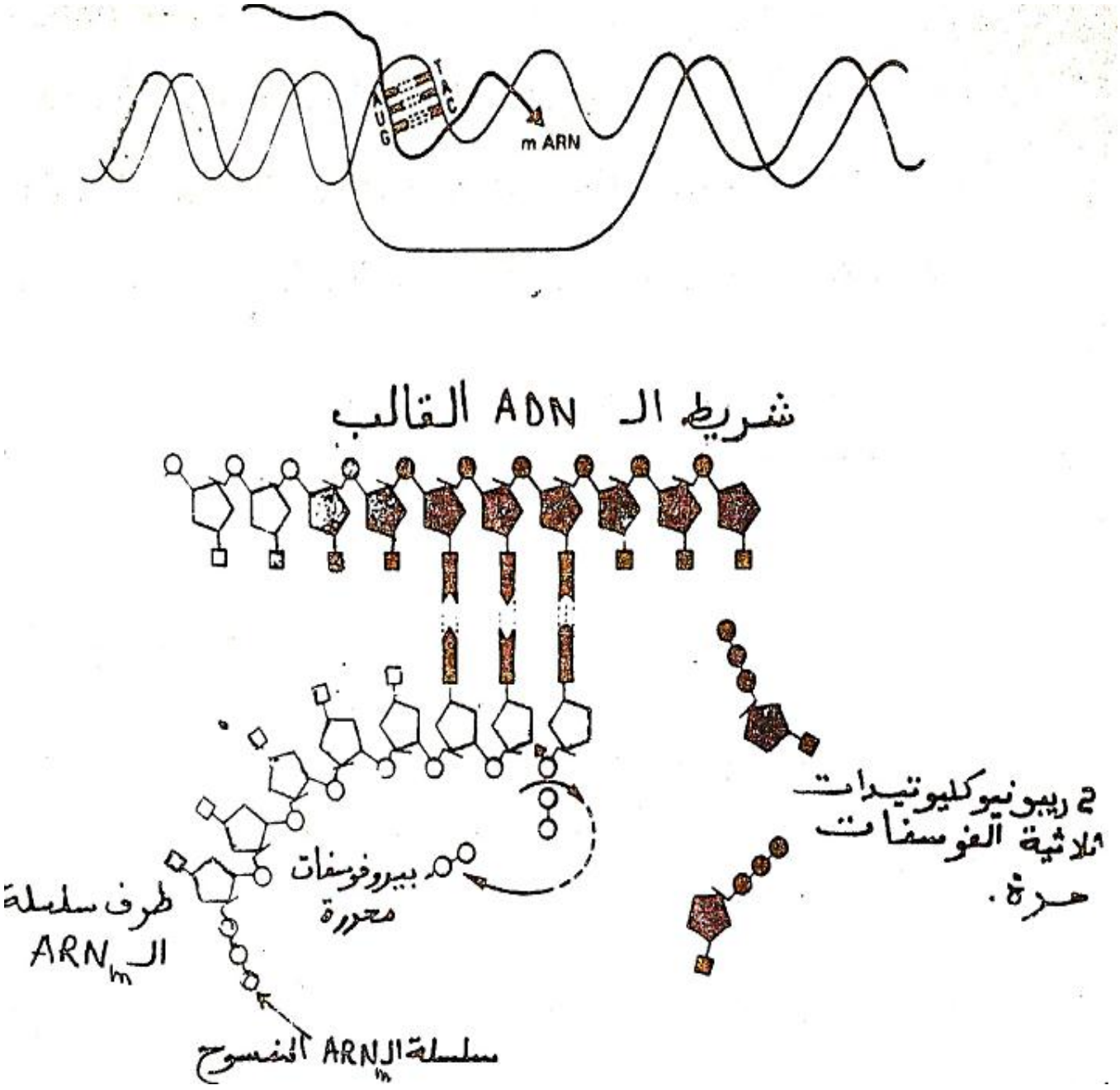
يتم تخليق الـ ARN_m على مقطع من الـ ADN وتدعى العملية بالنسخ وتحدث داخل نواة الخلية حسب المراحل التالية :

- يقوم إنزيم الـ ARN بوليميراز بكسر الروابط الهيدروجينية الضعيفة الطاقة التي تربط الروابط الآزوتية بعضها البعض فتنفصل سلسلتي الـ ADN عن بعضهما .

- تنجذب الريبونيكليوتيدات ثلاثية الفوسفات الحرة مقابل الريبونيكليوتيدات منقوصة الأكسجين بحيث تكمل القواعد الآزوتية بعضها البعض .

- ينتقل إنزيم الـ ARN بوليميراز على طول المادة الأساسية للـ ADN القالب ليربط الريبونيكليوتيدات وتتحرر مجاميع البيروفوسفات لتشكيل الـ ARN_m كما يسمح انتقال إنزيم ARN بوليميراز نحو نهاية قطعة الـ ADN بالعودة إلى ارتباط سلسلتي الـ ADN بالروابط الهيدروجينية وتحرير سلسلة الـ ARN_m المنسوخة .

- أثناء عملية النسخ هذه ، تترتب القواعد الآزوتية بحيث يقابل الأدنين(A) اليوراسيل (U) ويقابل التايمين (T) الأدنين (A) ويقابل السيتوزين (C) الغوانين (G) . وهكذا فإن جزيئة الـ ARN_m هي صورة طبق الأصل لشريط الـ ADN الذي لم يعمل كقالب . جميع أنواع الـ ARN السابقة الذكر تتشكل بنفس الطريقة والرسم التخطيطي يوضح عملية النسخ .



رسم تخطيطي يوضح عملية نسخ ARN_m

6- التخليق الحيوي للبروتينات

تتركب البروتينات من ارتباط عدد كبير من الأحماض الأمينية بروابط ببتيدية بترتيب محدد ودقيق ، يحدد ترتيب هذه الأحماض في البروتين ترتيب النيكليوتيدات في الأحماض النووية وهذا ما يعبر عنه بمفهوم الشفرة الوراثية .

1-6. مفهوم الشفرة الوراثية

لكل عديد ببتيد ولكل بروتين في جزيئة الـ ADN أو في جزيئة الـ ARN_m الذي يعتبرنسخة من الـ ADN رمز خاص يتمثل في ترتيب النيكليوتيدات ، إن تتالي 3 نيكليوتيدات تشفر(ترمز) لحمض أميني واحد معين وتدعى هذه الثلاثية في الـ ADN بالكود وفي الـ ARN_m بالكودون (الشفرة) وفي الـ ARN_t بالأنتي كودون (الشفرة المعاكسة) ، وفي مايلي جدول يوضح التوافق بين الكودونات الـ 64 الممكنة والأحماض الأمينية ومما يلاحظ في الجدول أن العديد من الكودونات هي مترادفات تشير إلى الحمض الأميني كما يلاحظ أن 3 من هذه الكودونات لاتشيرإلى أي حمض أميني وتدعى بكودونات نهاية الرسالة (أي نهاية تصنيع البروتين) وهذه الكودونات : UGA , UAA , UAG .

الحرف الثاني

الحرف الأول	U		C		A		G		الحرف الثالث
U	UUU	فنيل ألنين (Phe)	UCU	سيرين (Ser)	UAU	تيروزين (Tyr)	UGU	سيستيين (Cys)	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	لوسين (Leu)	UCA		UAA	بدون معنى	UGA	بدون معنى	A
	UUG		UCG		UAG		UGG	تريبتوفان (Try)	G
C	CUU	لوسين (Leu)	CCU	برولين (Pro)	CAU	هيستيدين (His)	CGU	أرجينين (Arg)	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	غلوتامين (Gln)	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	إيزولوسين (Ile)	ACU	تريونين (Thr)	AAU	أسبارجين (Asn)	AGU	سيرين (Ser)	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA	ليزين (Lys)	AGA	أرجينين (Arg)	A
	AUG	ميتيونين (Met)	ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	فالين (Val)	GCU	ألانين (Ala)	GAU	حمض أسبارتيك (Asp)	GGU	غليسين (Gly)	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	حمض غلوتاميك (Glu)	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

2-6. تخليق البروتين

يتم تخليقه في مستوى سيتوبلازم الخلية بمراكز خليق البروتينات تعرف بالريبوزومات وهي عضيات كروية تتكون من تحت وحدتين إحداهما كبيرة والأخرى صغيرة وتشمل عملية خليق البروتين مرحلتين أساسيتين هما :

1-2-6. تصنيع الـ ARN_m : يطلق على هذه العملية بالنسخ ويعتبر فيها الـ ARN_m صورة طبق الأصل لشريط الـ الـ ADN المكمل الذي لم يعمل كقالب ، يهاجر الـ ARN_m إلى السيتوبلازم أين تتم عملية الترجمة .

6-2-2.الترجمة : إن تسلسل النيكليوتيدات في الـ ARN_m المصنع هو الذي يحدد تسلسل الأحماض الأمينية التي تدخل في تركيب البروتين وتشمل المراحل التالية :

أ- تثبيت الـ ARN_m على الريبوزومات : ترتبط القواعد الآزوتية الثلاث الأولى لجزيئة الـ ARN_m المصنعة بتحت وحدة ريبوزومية صغيرة ثم تأتي تحت وحدة ريبوزومية كبيرة لتكمل الريبوزوم ، القواعد الآزوتية الثلاث الأولى للـ ARN_m تكون دائما AUG وهي ترمز للـ Met .

ب- تثبيت الأحماض الأمينية ونقلها بواسطة ARN_t : يرتبط كل حمض أميني بـ ARN_t خاص ويحفز هذا الارتباط بإنزيم أمينو أسيل - ARN_t سنتيتاز وتستلك طاقة تستمد من الـ ATP كمايلي :

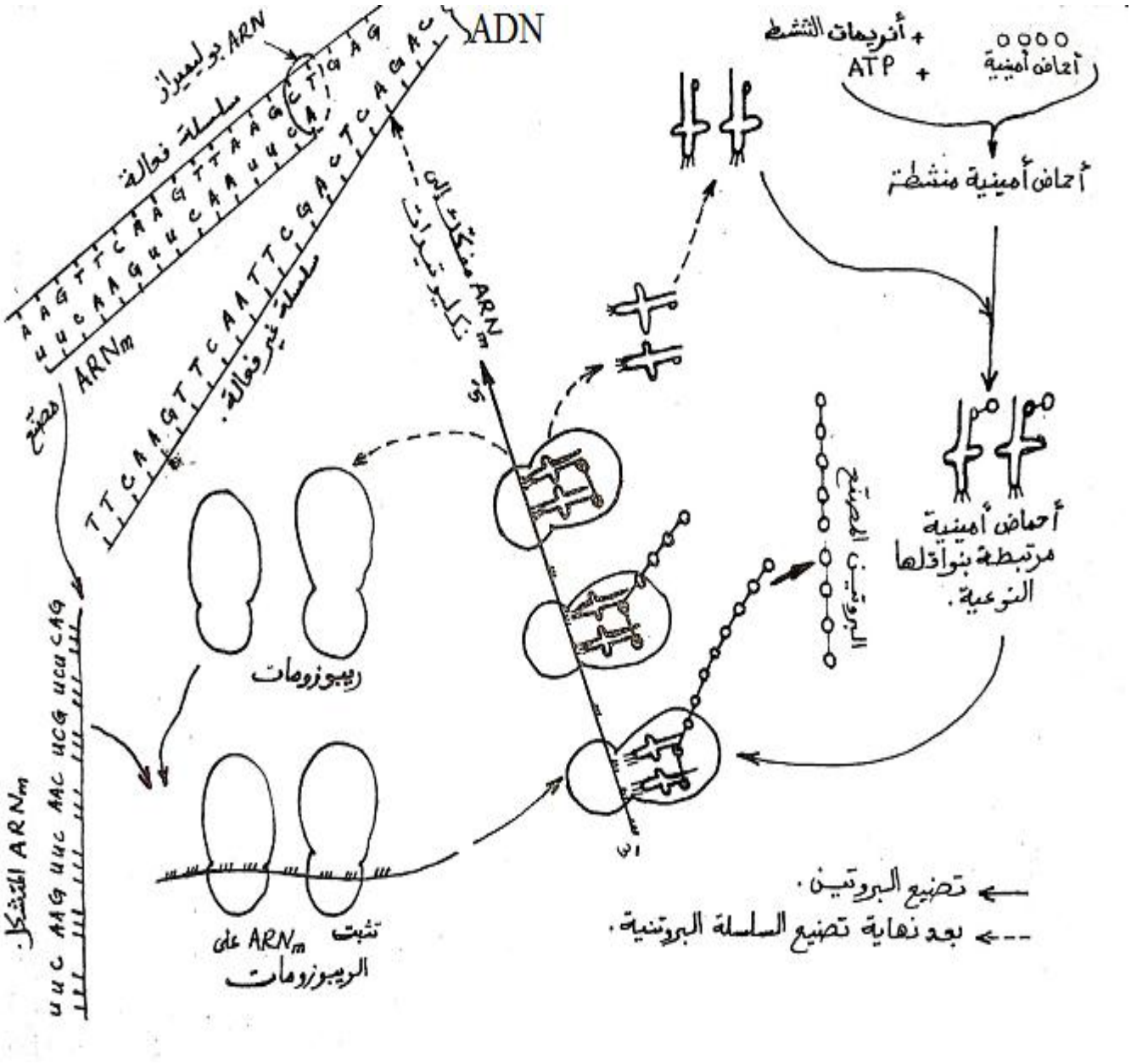
$$\text{حمض أميني} + ARN_t + ATP \longrightarrow ARN_t\text{–أمينو أسيل} + AMP + P\sim P$$

يقوم كل ARN_t بنقل حمض أميني معين في السيتوبلازم إلى الريبوزوم ، يوجد نوع واحد من الـ ARN_t على الأقل لكل حمض من الأحماض الأمينية العشرين السابقة ، يثبت أول ARN_t الحامل للحمض (أمينو أسيل - ARN_t) على الريبوزوم المرتبط بالـ ARN_t بشرط أن تكون قواعده الآزوتية الثلاث المتتالية مكملة للقواعده الآزوتية الثلاث للـ ARN_m أي مقابل الكودون AUG لايمكن أن يثبت سوى الـ ARN_t الذي يحمل الأنتي كودون UAC وحمض أميني نوعي هو Met .

ج- تطاول السلسلة الببتيدية : يأتي الأمينو أسيل - ARN_t الثاني حاملا حمضه الأميني فيتثبت على الريبوزوم بنفس الطريقة السابقة يرتبط بعدها الحمضين الأمينيين برابطة ببتيدية وذلك بتقدم الريبوزوم بثلاث قواعد آزوتية ويتحرر ARN_t الأول بعد تخلصه من حمضه إلى السيتوبلازم . يأتي الأمينو أسيل - ARN_t الثالث حاملا حمضه الأميني فيتثبت على الريبوزوم بنفس الطريقة السابقة حيث يرتبط حمضه الأميني مع سابقه وهكذا ... فتتشكل تدريجيا سلسلة عديد الببتيد إلى أن تتم قراءة آخر كودون الذي ينتهي به الـ ARN_m نهاية تصنيع البروتين : تنتهي دائما عند وصول الريبوزومات إلى أحد الكودونات التالية : UAG , UAA , UGA العديمة المعنى ، وفي النهاية :

- ينفصل عديد الببتيد عن آخر ARN_t .
- تنفصل وحدتي الريبوزوم وتصبح غير وظيفية .
- تتفكك جزيئة ARN_m إلى نيكليوتيدات يمكن استغلالها في تخليق أحماض نووية ريبية أخرى.

والمخطط التالي يوضح آلية تخليق البروتين .



رسم تخطيطي يوضح آلية تخليق البروتين

سلسـلة تمارين

الأحماض الأمينية والببتيدات والبروتينات والأحماض النووية

التمرين الأول :

I- نريد فصل بواسطة جهاز الهجرة الكهربائية لمزيج من الأحماض الأمينية التالية :

$Asp(pHi = 2,77)$; $Glu(pHi = 3,22)$; $Ala(pHi = 6)$

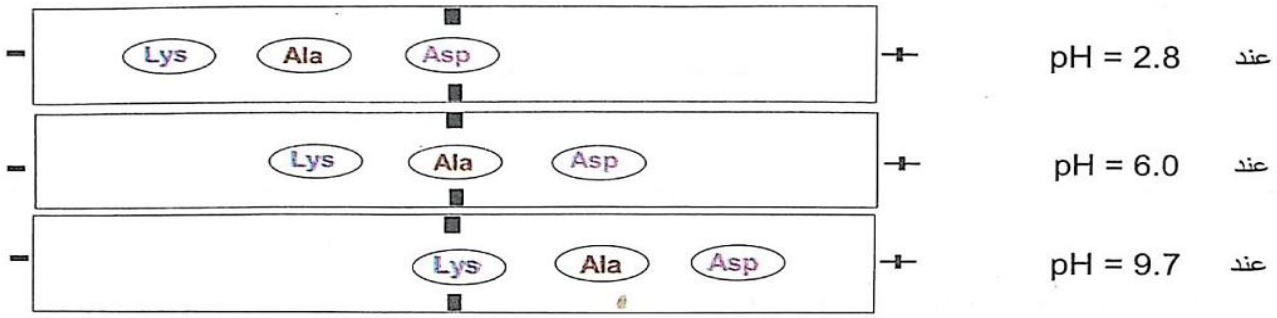
$Arg(pHi = 10,76)$; $Lys(pHi = 9,74)$

1- استنتج أفضل PH محلول منظم ملائم لفصل هذه الأحماض .

2- حدد مواقع هذه الأحماض على شريط الهجرة الكهربائية مع تقدير المسافة على الشريط .

3 - بين أن : $pHi(Ala) = \frac{pka1+pka2}{2}$

II - لغرض مقارنة سلوك 3 أحماض أمينية في المجال الكهربائي عند درجات pH مختلفة، تم وضع مزيجا من3 أحماض أمينيه وهي الألانين والليزين وحمض الأسبارتيك في منتصف شريط الهجرة الكهربائية ، أجري بعد ذلك فصل هذه الأحماض عند قيم pH مختلفة ، نتائج الفصل موضحة في الوثيقة التالية:



أ - استنتج قيمة الـ pHi لكل حمض أميني

ب - علل اختلاف مسافة الهجرة بين Asp و Ala عند $pH = 9,7$

ج - علل اختلاف مسافة الهجرة بين Lys و Ala عند $pH = 2,8$

التمرين الثاني:

لديك قيم ثابت التأين (PKa)للأحماض الأمينية التالية :

الحمض الأميني	الرمز	$PKa_1\alpha(COOH)$	$PKa_2\alpha(NH2)$	$PKa_3(R)$
الألانين	Ala	2.34	9.69	//
الثريونين	Thr	2.63	10.43	//
حمض الغلوتاميك	Glu	2.19	9.67	4.25
الليزين	Lys	2.18	8.95	10.53

1- أحسب الـ PHi لهذه الأحماض الأمينية .

2- أخضعت الأحماض الأمينية السابقة إلى عملية فصل كهربائي عند PH=8 ، حدد اتجاه هذه الأحماض الأمينية بالنسبة للقطبين .

3- لنفرض أن الأحماض الأمينية السابقة ارتبطت مع بعضها على النحو التالي :

NH_2-Ala-Thr-Glu-Lys-COOH

أ- أكتب الصيغة نصف المفصلة لهذا المركب .

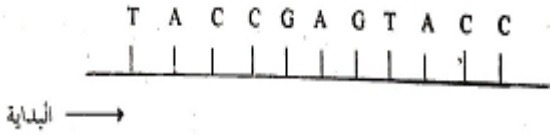
ب- سمي هذا المركب .

ج- أكتب الصيغة الأيونية لهذا المركب عند PH=1 وPH=7 وPH=11 مع تمثيلها على جهاز الهجرة الكهربائية في كل حالة .

د- أحسب قيمة PHi لهذا المركب .

التمرين الثالث:

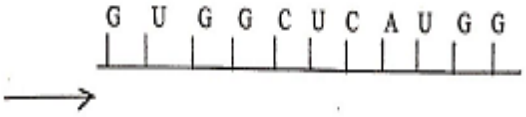
I- لديك سلسلة مفردة من الـ ADN



1- اقترح سلسلة الـ ADN المكملة .

2- استخرج سلسلة الـ ARN_m التي يمكن أن تنتج من هذه السلسلة .

II-لديك قطعة الـ ARN_m



- حدد شكل قطعة ADN المسؤولة عن نسخ قطعة الـ ARN_m .

-III

تم قياس نسبة القواعد الأزوتية في جزيئة الADN بحيث أن نسبة (G وC) لهذه الجزيئة تساوي 32%.

أ- استنتج النسبة المئوية لكل قاعدة أزوتية(A،T،C،G)

ب - كون أحد النماذج النظرية الممكنة لقطعة ADN مكونة من 20 نكليوتيدة مع احترام النسب المئوية السابقة.

التمرين

الشكل التالي يمثل إحدى سلسلتي الـ ADN :

1- كون السلسلة المكملة لهذه السلسلة القالب ؟

2- مثل مقطع الـ ARN_m بناء على الشكل السابق ؟

كائن حي وحيد الخلية يملك ADN يتكون من 1.2×10^5 نيكليوتيد .

1/- كم عدد البروتينات التي كتلتها الجزيئية المتوسطة تساوي 48000 يستطيع هذا الـ ADN تصنيعها ؟

مع العلم أن الكتلة الجزيئية المتوسطة للحمض الأميني = 120 .

النشاط العملي رقم 1 : معايرة محلول حمضي للآلانين بواسطة محلول NaOH عن طريق الـ PH-métre

تذكير : - في المحلول المائي يكون Ala على شكل أيون ثنائي القطب

- في الوسط الحمضي أيون ثنائي القطب يلعب دور أساس وبالتالي يثبت H^+
- في الوسط الأساسي أيون ثنائي القطب يلعب دور حمض وبالتالي يحرر H^+

1- الهدف : تحديد قيمة الـ PHi للألانين

2- المبدأ : يتم تعديل Ala في وسط حمضي مركز (HCl) ، وتعتمد هذه المعايرة على تفاعل تعديل حمض ثنائي الوظيفة الحمضية ، الأولى القوية (-COOH) لها $PKa_1=2.3$ والثانية ضعيفة ($-H_3N^+$) لها $PKa_2=9.7$ بقاعدة قوية NaOH .

❖ تعديل الحموضة الأولى

❖ تعديل الحموضة الثانية

3-الأدوات و المواد المستعملة:

الأدوات	المواد
• محلول الألانين0.1N • محلول NaOH (0.1N) • محلول HCl (1N) • ماء مقطر • محاليل منظمة PH=4.PH=7	• بيشر • سحاحة مدرجة • قمع زجاجي • ماصة 1mL.2mL.20mL • جهاز الـ PH-méter

4- خطوات العمل :

- ضبط الجهاز:

✓ نغسل مسرى قياس الـ PH بالماء المقطر ثم نغمسه داخل بيشر رقم 1 الذي يحتوي على المحلول المنظم ذو PH=7 ونضبطه على هذه القيمة باستعمال الزر المناسب على الجهاز

✓ نطفئ الجهاز و ننزع المسرى نغسله بالماء المقطر ثم نغمسه داخل بيشر 2 يحتوي على محلول منظم PH=4 نضبطه على هذه القيمة ثم نطفئ الجهاز وننزع المسرى و نغسله بالماء المقطر.

- المعايرة :

✓ نملأ السحاحة بمحلول NaOH

✓ بواسطة اجاصة ماصة نأخذ 40mL من محلول الألانين و نضعه داخل البيشر

✓ نغمس مسرى قياس الـPH و نشغل الجهاز

- ✓ نضيف 4mL من HCl
- ✓ نسحح المحلول NaOH بحجوم (ml) معلومة و ندون قيم الـ PH الموافقة لكل إضافة إلى غاية PH=12 و نملأ الجدول التالي:

30	25	20	18	16	15	14	12	10	8	6	5	4	2	0	V_{NaOH}
12	12	11	10	9.9	9.7	9.5	9.1	6	2.9	2.5	2.3	2.1	1.7	1.65	PH

التقرير :

1- أرسم المنحنى البياني PH=f(V)

2- حدد بيانيا نقطتي التكافؤ PE_1 و PE_2 .

3- حدد الشكل الأيوني لـ Ala عند الحجوم التالية :V_{NaOH} (0 ,5,10,15,20)ml .

4- استنتج قيمة الـ PHi وقارنها مع القيمة الحسابية .

النشاط العملي رقم 2 : الكشف عن البروتينات والأحماض الأمينية العطرية

1. الهدف :

الكشف عن البروتينات والأحماض الأمينية العطرية

2. المبدأ :

أولا :

نكشف عن البروتينات بالكشف عن الروابط الببتيدية بطريقة بيوري :

عند إضافة محلول كبريتات النحاس ($CuSO_4$) في وسط قاعدي (OH^-) إلى محلول بروتيني يتشكل معقد بين أيون النحاس Cu^{2+} والروابط الببتيدية وظهور لون أزرق بنفسجي .

ثانيا :

نكشف عن الأحماض الأمينية العطرية في البروتين بطريقة كزانثوبرتييك :

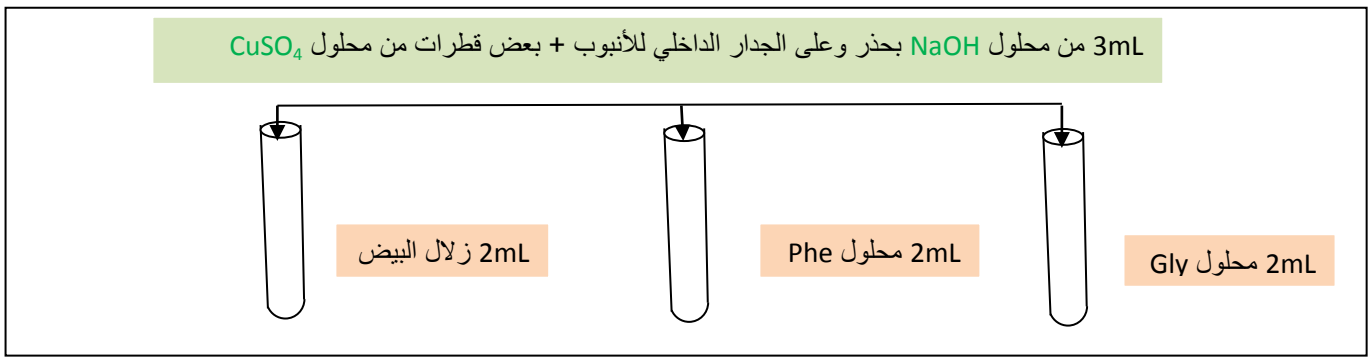
عند إضافة حمض الأزوت المركز (HNO_3) إلى محلول بروتيني مع التسخين يتشكل مركب أزوتي ذو لون أصفر بسبب دخول زمرة النترو في الحلقة العطرية ، ويتحول اللون إلى البرتقالي عند إضافة هيدروكسيد الأمونيوم المركز NH_4OH .

3. المواد والأدوات المستعملة :

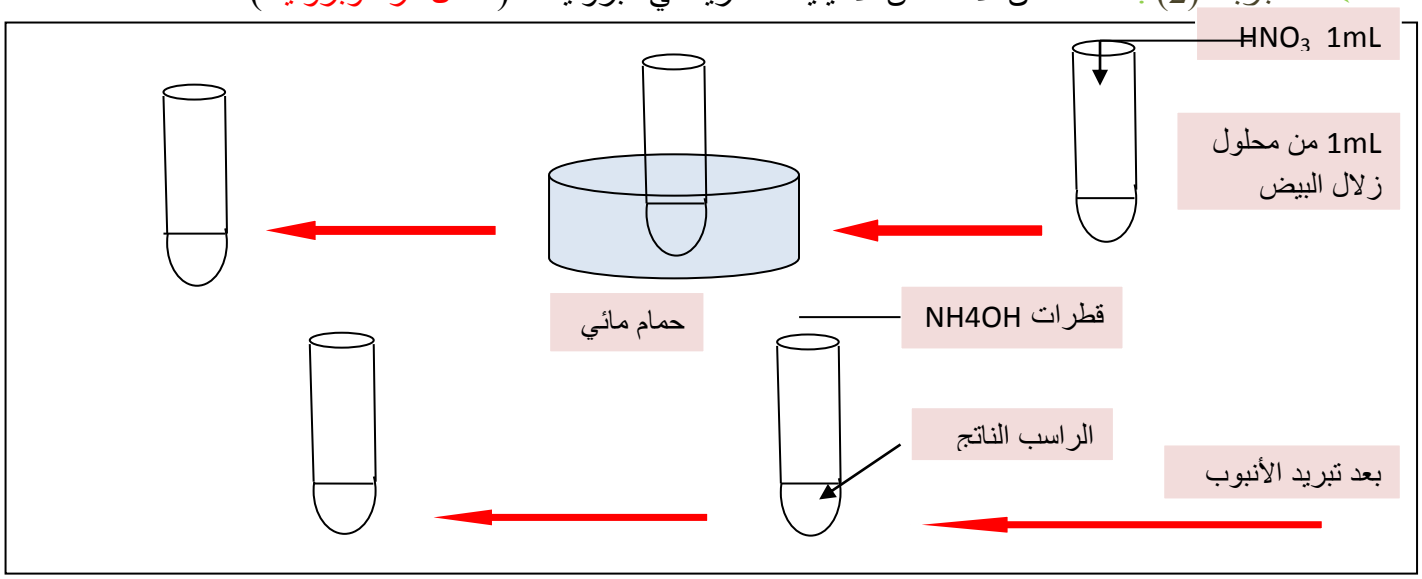
المواد	الأدوات
▪ محلول NaOH (40%) أو NH_4OH (10%)	▪ أنابيب اختبار
▪ محلول كبريتات النحاس $CuSO_4$ (1%)	▪ ماصات 1 mL , 2 mL , 5 mL
▪ حمض النتريك المركز	▪ بيشر
▪ محلول أميني (Gly)	▪ مصباح بنزن
▪ محلول بروتيني (زلال البيض)	
▪ محلول خليط من حمضين أمينيين (Ala-Gly)	
▪ ما ء مقطر -- حمام مائي	

4. طريقة العمل :

التجربة (1) : الكشف عن البروتينات بطريقة بيوري .



➢ التجربة (2) :الكشف عن الأحماض الأمينية العطرية في البروتينات (تفاعل كزانتوبروتيك)



الفصل الثاني: الكربوهيدرات (السكريات)

تمهيد : تعتبر الكربوهيدرات أحد أهم مصادر الطاقة عند الكائنات الحية وتوجد في الطبيعة بكميات تفوق المركبات العضوية الأخرى وذلك بسبب دخولها في تركيب النباتات كافة وتوجد بشكل أو بآخر في الحيوانات ، هي عبارة عن ألديهيدات أو كيتونات متعددة الهيدروكسيل ، جاءت تسمية السكريات بالكربوهيدرات نظرا لأن صيغتها العامة يمكن أن تكتب $(CH_2O)_n$ وتعني الكربون المائي، حيث n أكبر أو يساوي 3 ، تتكون من عناصر C و H و O وبعضها يحتوي على S و P و N ، وتوجد كميات مرتبطة مع البروتينات والدهون ، وتتواجد الكربوهيدرات بكميات كبيرة في الطبيعة مما أدى إلى رخص ثمنها . وتنقسم حسب قابليتها للإماهة الى قسمين رئيسيين هما سكريات أحادية ومركبة .

القسم الأول:- السكريات الأحادية (البسيطة) :

هي سكريات لا تتفكك مائيا بل تذوب فيه وتحافظ على بنيتها الجزيئية ذات الصيغة العامة $\mathbf{C_nH_{2n}O_n}$ حيث: $\mathbf{6 \geq n \geq 3}$.
ما عدا سكر واحد به 7 ذرات كربون هو سيدوهيبتولوز(sedoheptulose) .
وتتمتع بوجود ذرة كربون غير متناظرة على الأقل مما يزيد من مماكبتها الفراغية ، تعتبر السكريات الأحادية ذات مذاق حلو ومتبلورة وجيدة الذوبان في الماء .

1- تصنيفها : تصنف حسب عدد ذرات C التي تدخل في تركيبها ونوع الوظيفة الكربونيلية التي يحتويها الجزيء إلى :

- **الألدوزات (Aldoses)** : تحتوي جزيئاتها على وظيفة ألدهيدية في C1 .
- **السيتوزات (Cétoses)** : تحتوي جزيئاتها على وظيفة سيتونية في C2 .

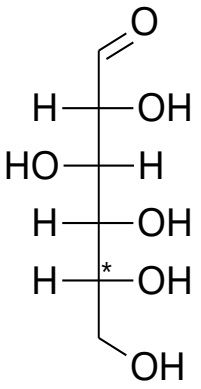
والجدول التالي يوضح كيفية تصنيف السكريات الأحادية حسب عدد ذرات C والمجموعة الفعالة التي يحتويها الجزيء

عدد ذرات C		n=3 Triose	n=4 Tétrose	n=5 Pentose	n=6 Hexose
الصيغة العامة $C_nH_{2n}O_n$		$C_3H_6O_3$	$C_4H_8O_4$	$C_5H_{10}O_5$	$C_6H_{12}O_6$
الصنف	وظيفة ألدهيدية	ألدوتريوز	ألدوتتروز	ألدوبنتوز	ألدهكسوز
	وظيفة كيتونية	كيتوتريوز	كيتوتتروز	كيتوبنتوز	كيتوهكسوز

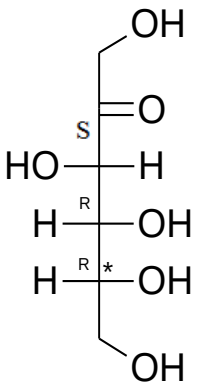
تعتبر الهكسوزات أهم السكريات الأحادية من وجهة النظر الغذائية والفيزيولوجية ، ومن أهم ألدوهكسوزات الغلوكوز أما السيتوهكسوزات الفراكتوز . وأن النوع D عند جميعها هو الأكثر انتشارا في الطبيعة .

2- البنية الخطية للسكريات الأحادية : تمثل بإسقاط فيشر حيث تكون كل من الوظيفة الألدهيدية والسيتونية في الأعلى

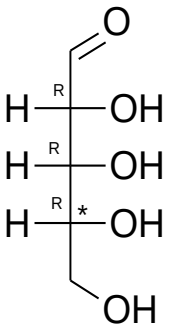
وفي ما يلي أمثلة نموذجية للألدوزات والسيتوزات الأكثر تواجدا في الطبيعة حيث لكل سكر بسيط متماكبين ضوئيين أو أينونتيوميرين أحدهما من النوع D والآخر من النوع L ، في كل C* يوجد تشكيل R(يميني) أوS(يساري).



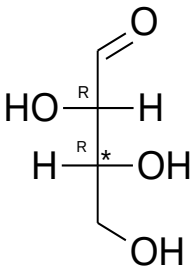
D-Glucose



D-Fructose



D-Ribose



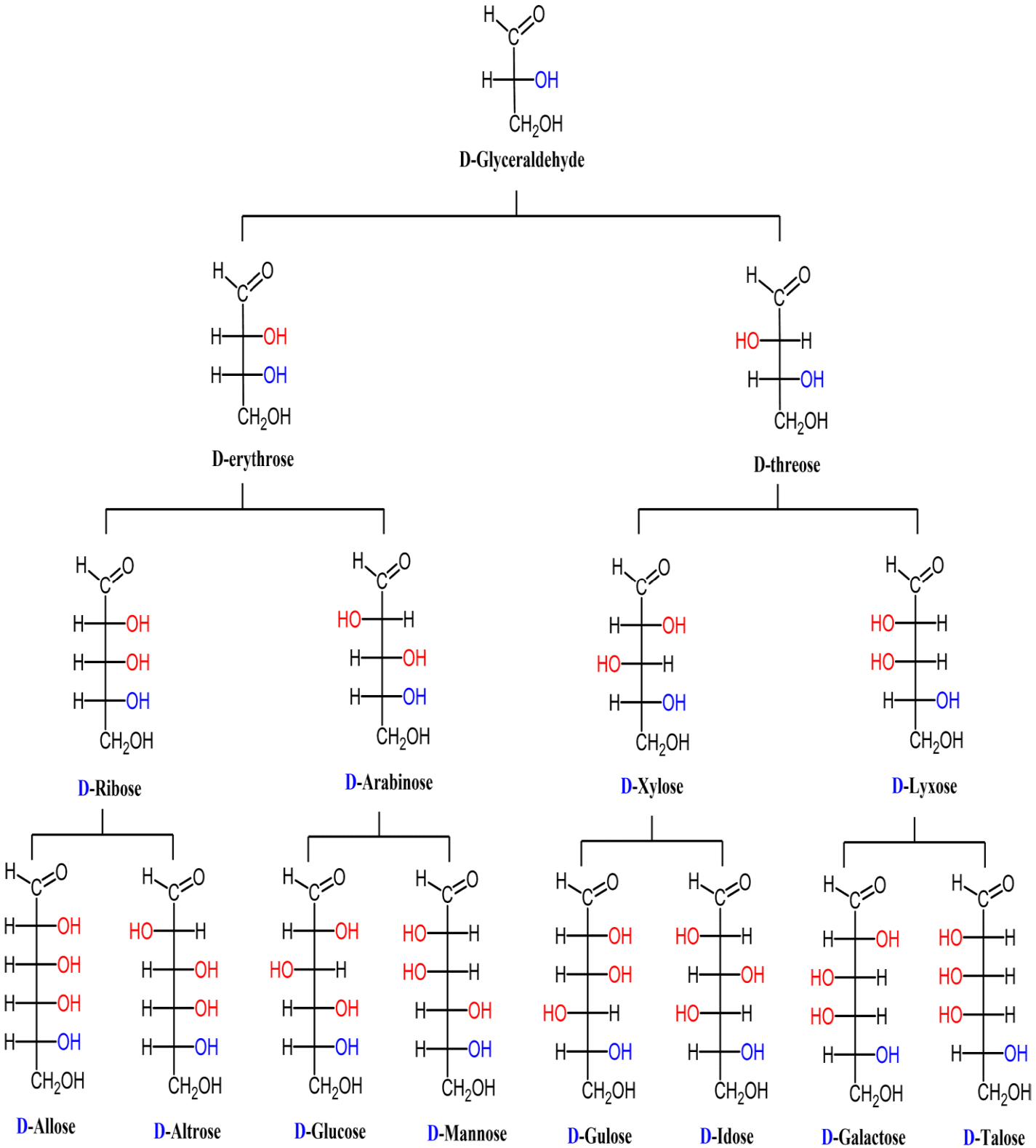
D-Threose

يتميز كل سكر ألدوهكسوز مثل الغلوكوز بـ 16 متماكبا فراغيا 8 من النوع D و8 من النوع L كمايلي :

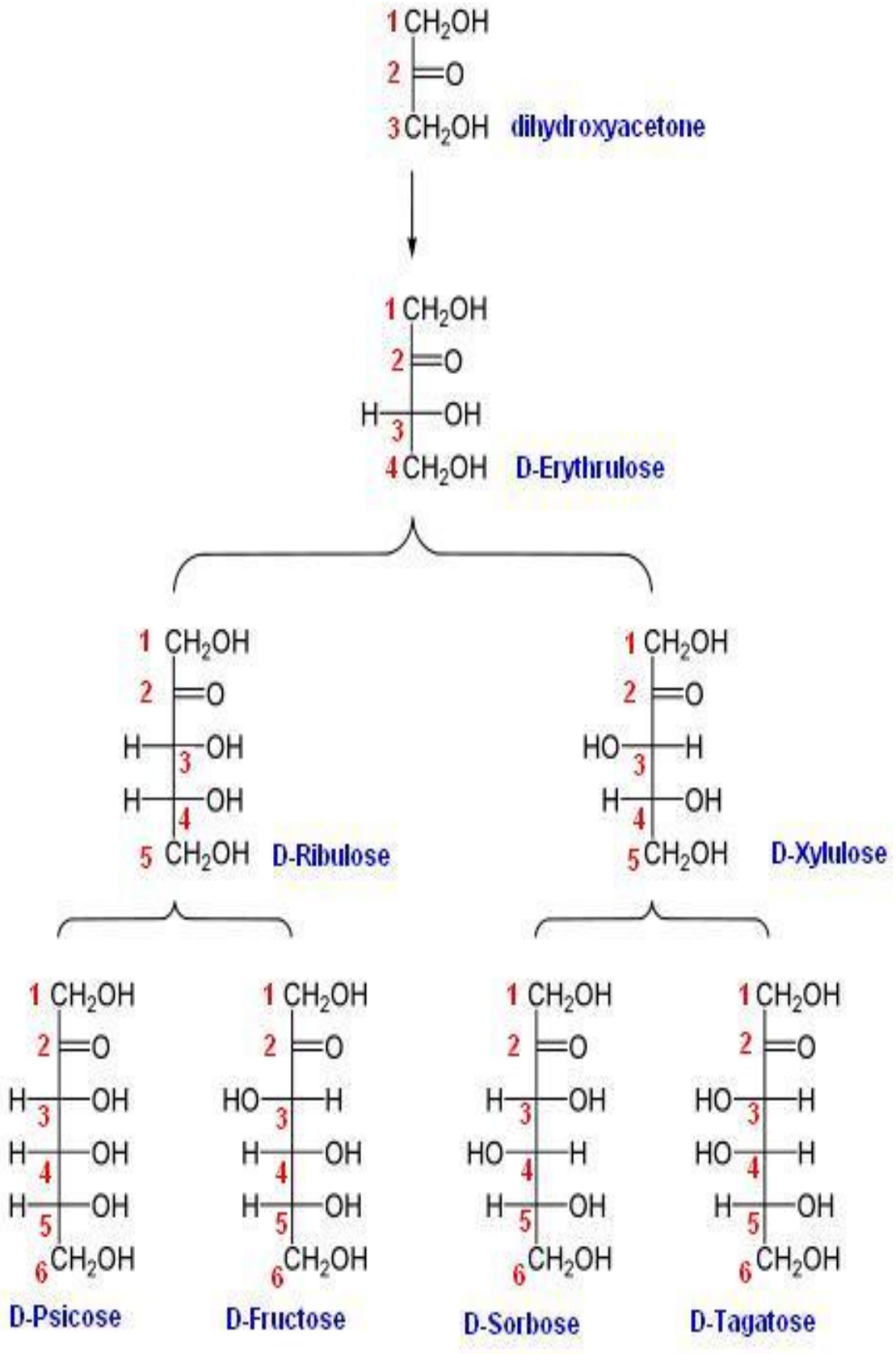
$6C \longrightarrow 4C^* \longrightarrow 2^4 = 16$ isoméres

$nC \longrightarrow (n-2)\ C^* \longrightarrow 2^{(n-3)}$ isoméres بصفة عامة

الشكل (1) : البنية الخطية للألدوزات من النوع D

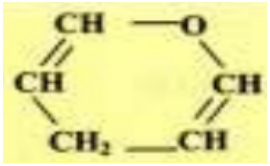


الشكل (2) : البنية الخطية للسيتوزات من النوع D

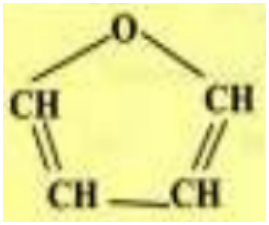


3- البنية الحلقية للسكريات الأحادية : اقترح هاورث (Haworth) التركيب الحلقي للسكريات الأحادية وهذا التركيب ينتج من إضافة مجموعة الـ OH على ذرة C رقم 5 إلى مجموعة الألدهيد أو السيتون الموجودة في الجزيء نفسه لتتكون حلقة ، واعتبر هاورث في طريقته أنه في حالة السكريات سداسية الكربون (هكسوز) يتشكل نوعان من الحلقات :

- **حلقة البيرانوز (Pyranose) :** نسبة إلى مركب البيران (Pyrane) هي حلقة سداسية تتكون بتشكيل جسر أكسيجيني بين C_1 وC_5 في حالة الألدوهكسوزات مثل غلوكوز و غلاكتوز .



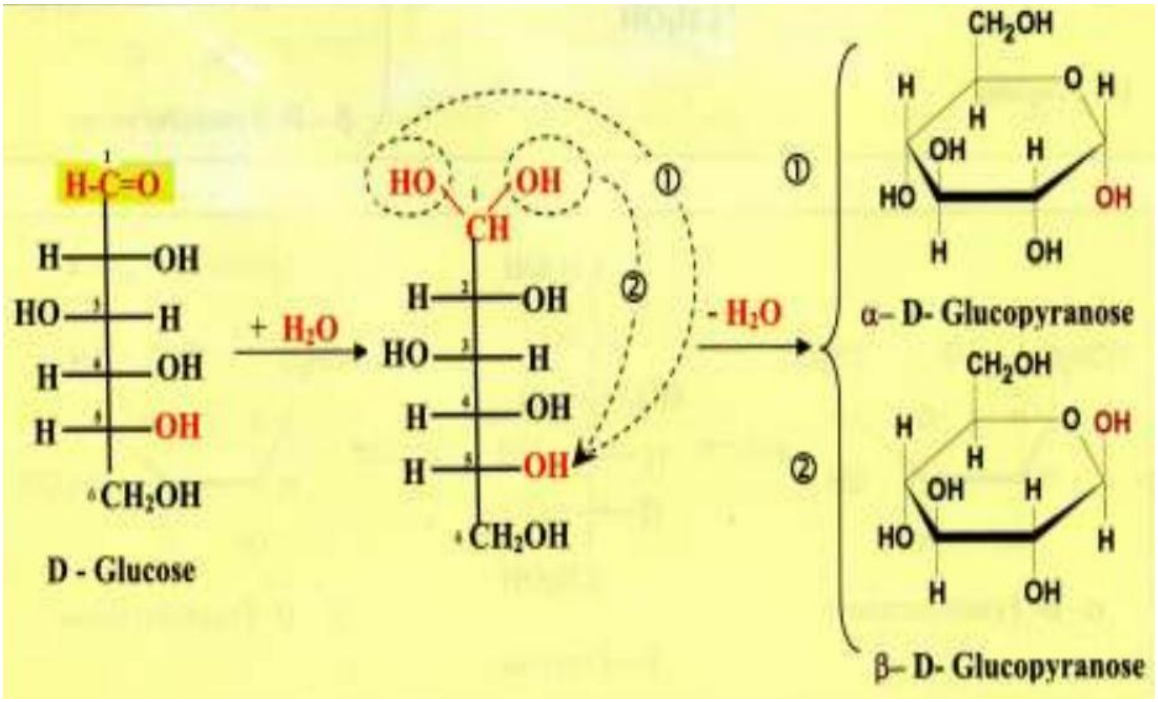
- **حلقة الفورانوز (Furanose) :** نسبة إلى مركب الفوران (Furane) هي حلقة خماسية تتكون بتشكيل جسر أكسيجيني بين C_2 وC_5 في حالة السيتوهكسوزات مثل الفراكتوز .

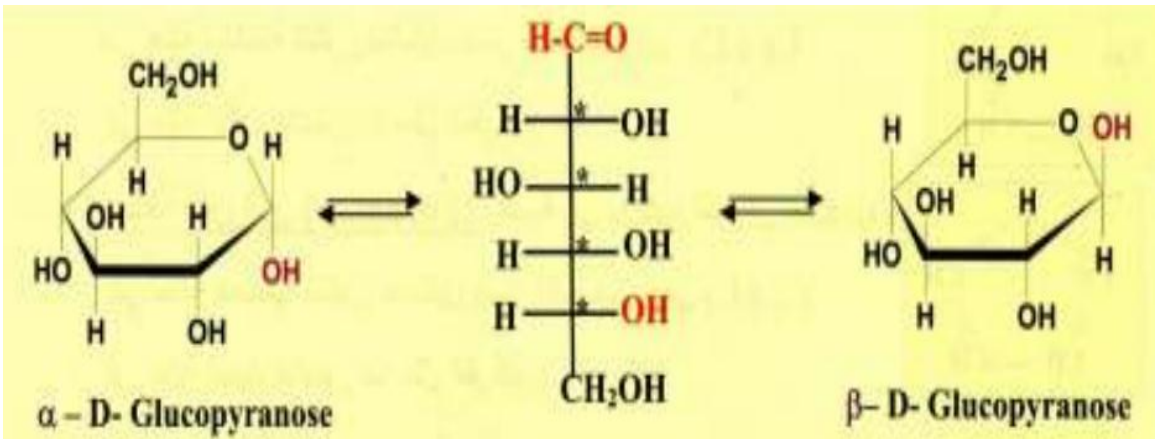


للانتقال من البنية الخطية إلى البنية الحلقية في حالة السكريات سداسية الكربون نتبع مايلي :

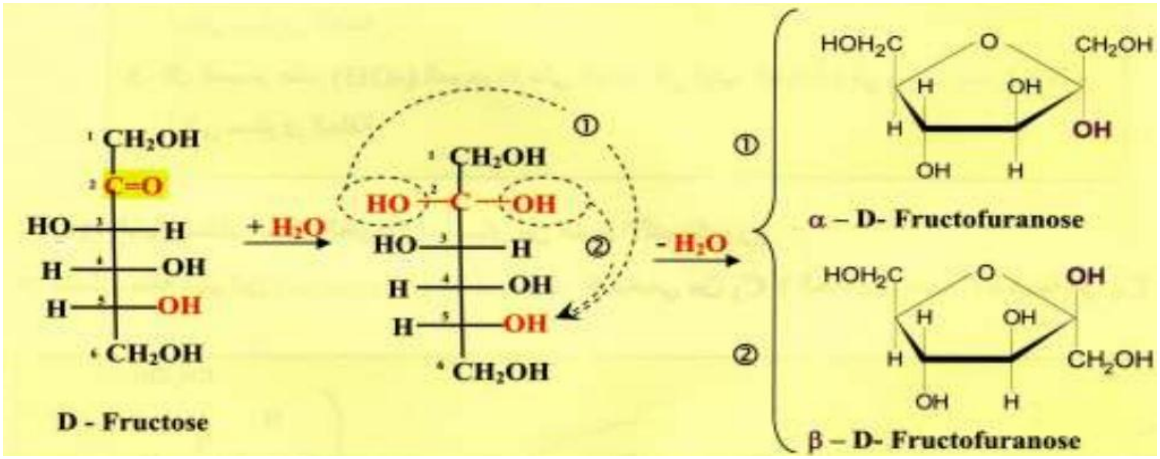
كل OH الموجودة على اليمين في البنية الخطية توضع في الأسفل والعكس عندما تكون على اليسار.

1-3. البنية الحلقية لسكر الغلوكوز:





1-3. البنية الحلقية لسكر الفراكتوز:



- خلال الانتقال من الخطي إلى الحلقي تتحول C_1 للغلوكوز وC_2 للفراكتوز إلى *C لذا يظهر زوج من متماكبين فراغيين هما α و β .

4- الخواص الفيزيائية للسكريات الأحادية :

1-4. الفعالية الضوئية : بعضها يحرف الضوء المستقطب نحو اليمين وبعضها نحو اليسار لامتلاكها *C ، وتقاس درجة التحويل الضوئي بجهاز الاستقطاب ويحسب عندها القدرة الدورانية النوعية بعلاقة بيوت.

$$[\alpha]_{\lambda}^{T} = \frac{\alpha}{d \cdot C}$$

α = زاوية انحراف الضوء المستقطب بالدرجات (°) ويمكن قياسها بجهاز البولاريمتر

$[\alpha]_{\lambda}^{T}$ = القدرة الدورانية النوعية (° . ml /g .dm)

T = درجة الحرارة وتؤخذ عادة 25C° أو 20C°

λ = طول الموجة الضوئية = 5890A°(مصباح الصوديوم) ورمزه D

d = طول الأنبوب (المسافة التي يقطعها الضوء المستقطب داخل محلول المادة النشطة ضوئيا (dm))

C = تركيز المادة الفعالة ضوئيا (g/ml)

أ مثلة :

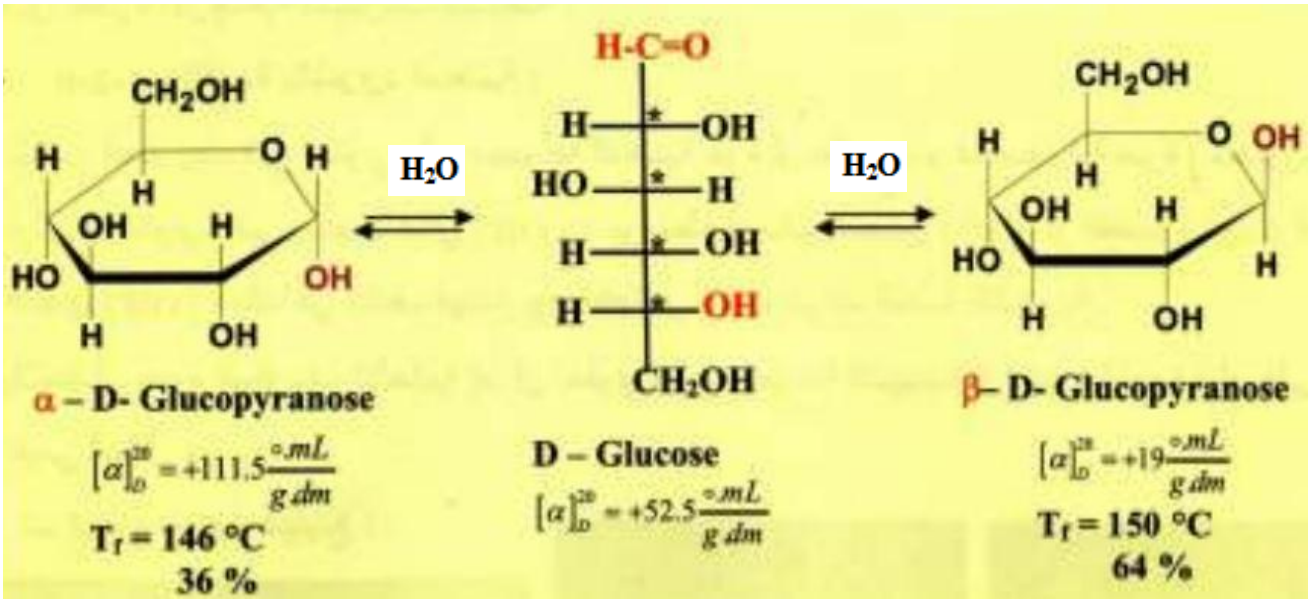
$[\alpha]_{D}^{20} = +111.5 \frac{°.mL}{g.dm}$: غلوكوبيرانوز -D -α

$[\alpha]_{D}^{20} = +19 \frac{°.mL}{g.dm}$: غلوكوبيرانوز -D -β

$[\alpha]_{D}^{20} = -92 \frac{°.mL}{g.dm}$: فركتوفورانوز -D -β

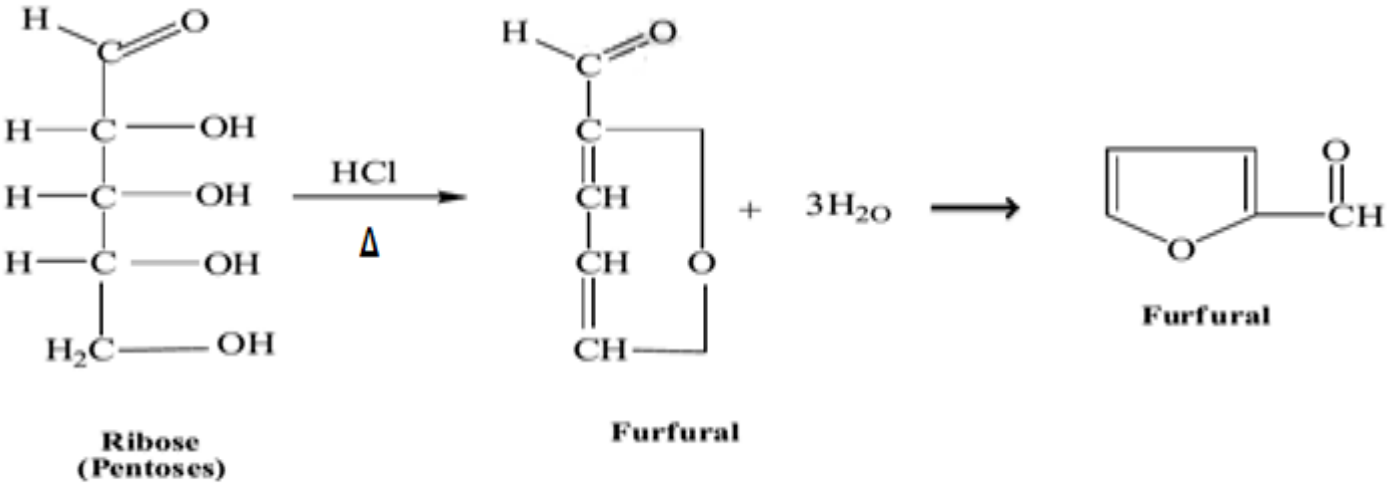
2-4. ظاهرة التغير في التحويل الضوئي : تتغير درجة انحراف الضوء لمحاليل السكريات الأحادية وبعض السكريات بعد اذابتها مباشرة في الماء فسكر D- غلوكوز يوجد منه متشابهين أحدهما α-D- غلوكوبيرانوز تحويله الضوئي +111.5° عند اذابته مباشرة في الماء وتقل هذه الدرجة بالوقت حتى تصل إلى +52.5° ولكن المتماكب β-D- غلوكوبيرانوز يحرف الضوء بمقدار +19° عند اذابته مباشرة في الماء ثم تزداد هذه الدرجة بالوقت حتى تصل إلى +52.5° وتثبت . وتسمى هذه الظاهرة بالتغير في التحويل الضوئي .

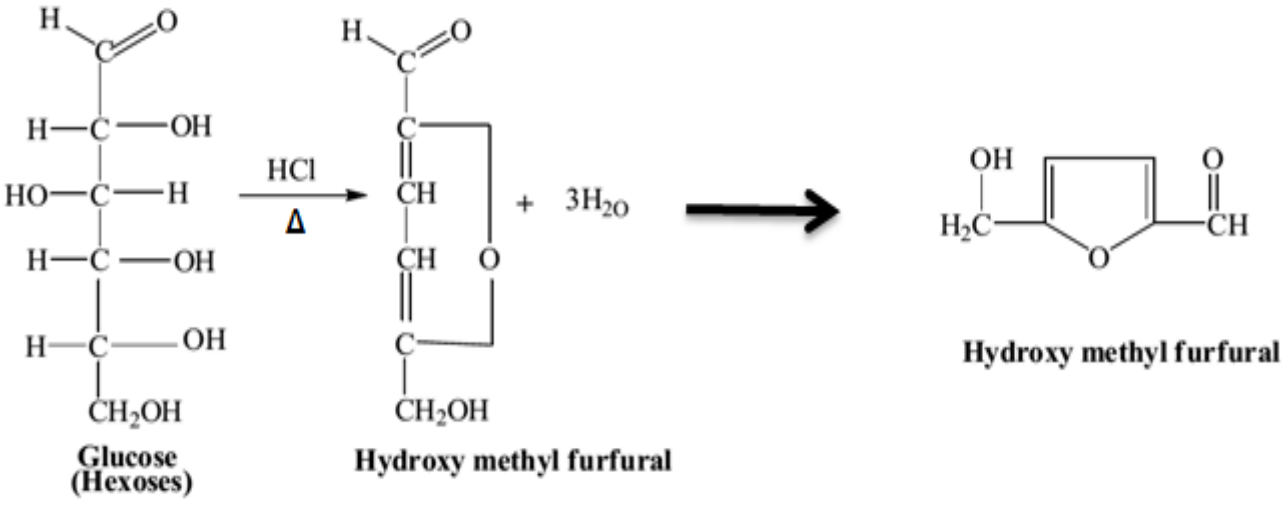
التفسير: تحول أحد المتشابهين (α أوβ) إلى المتشابه الآخر عند ذوبانه في الماء حتى يصلا إلى حالة الاتزان بينهما في المحلول . ويتم التحويل عن طريق انفتاح الحلقة ثم اعادة تشكيلها مرة أخرى .



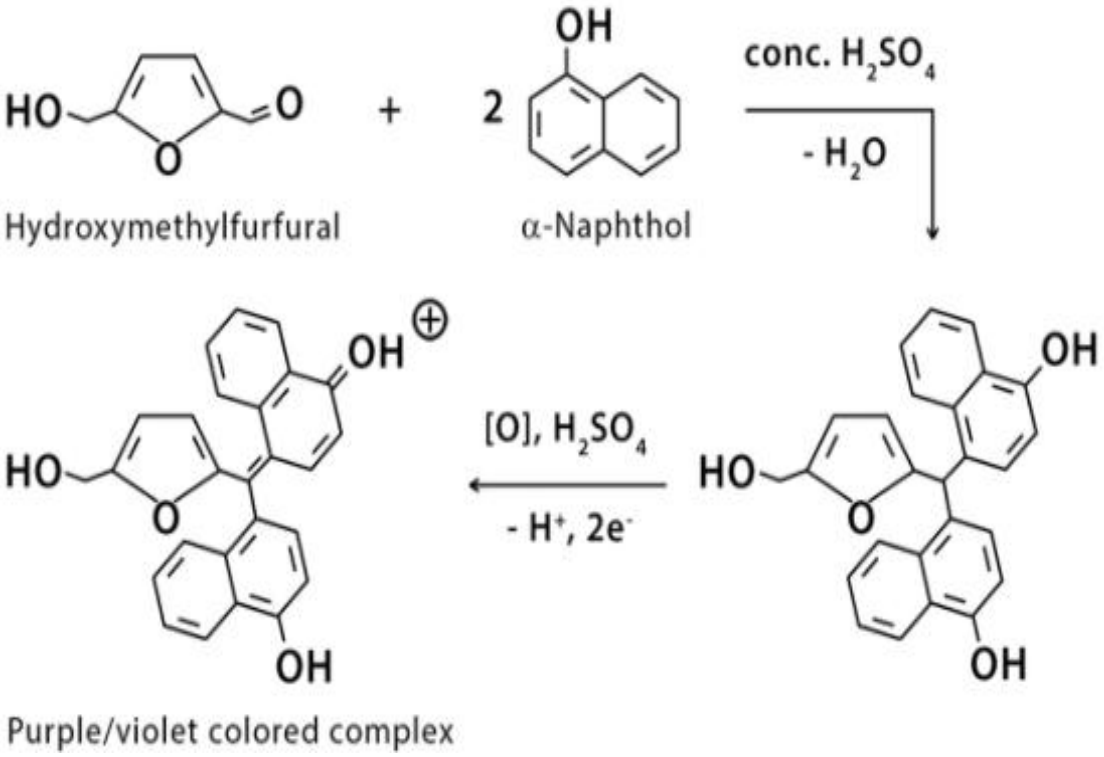
5- الخواص الكيميائية للسكريات الأحادية :

5-1. نزع الماء : تتحول الألدوبنتوزات والألدوهكسوزات إلى الفورفورال أو مشتقاته وذلك بتسخينها في وجود حمض قوي مثل HCl أو H_2SO_4 .





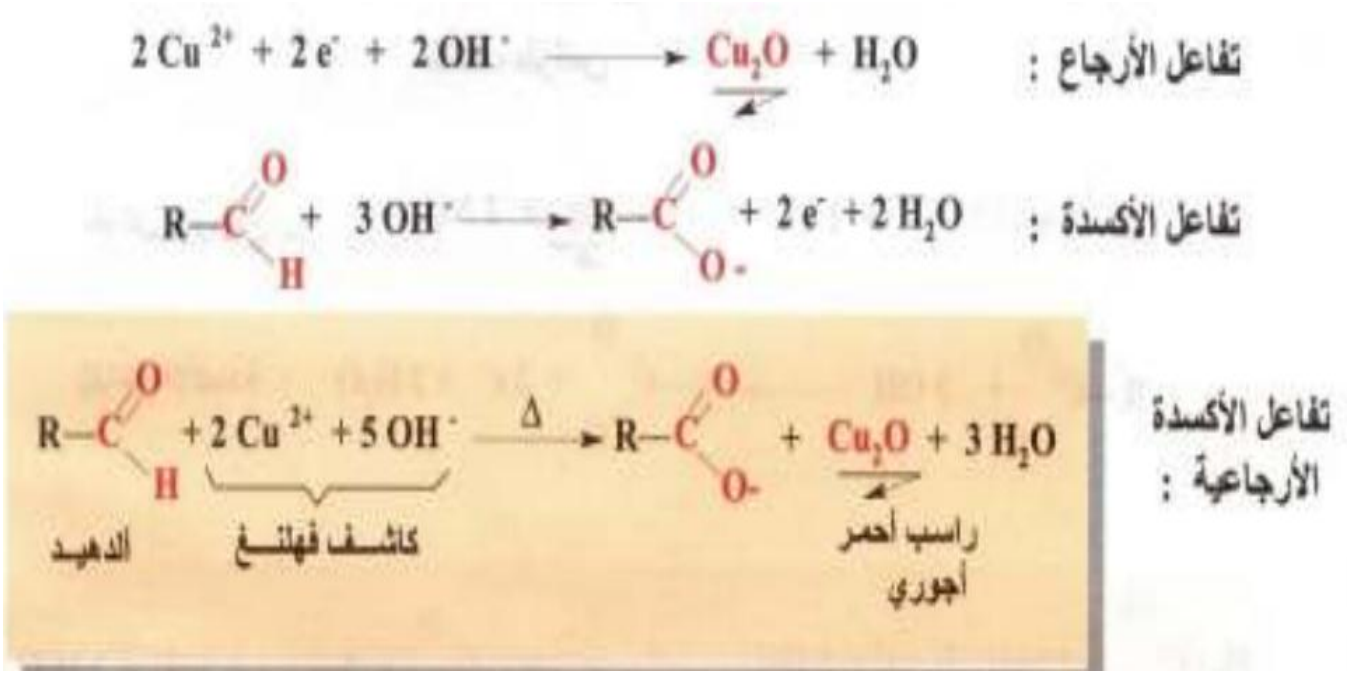
يتفاعل الفورفورال الناتج مع α- نفتول ليعطي لون بنفسجي وهو أساس تفاعل موليش (Molish) وهو تفاعل عام للكشف عن السكريات .



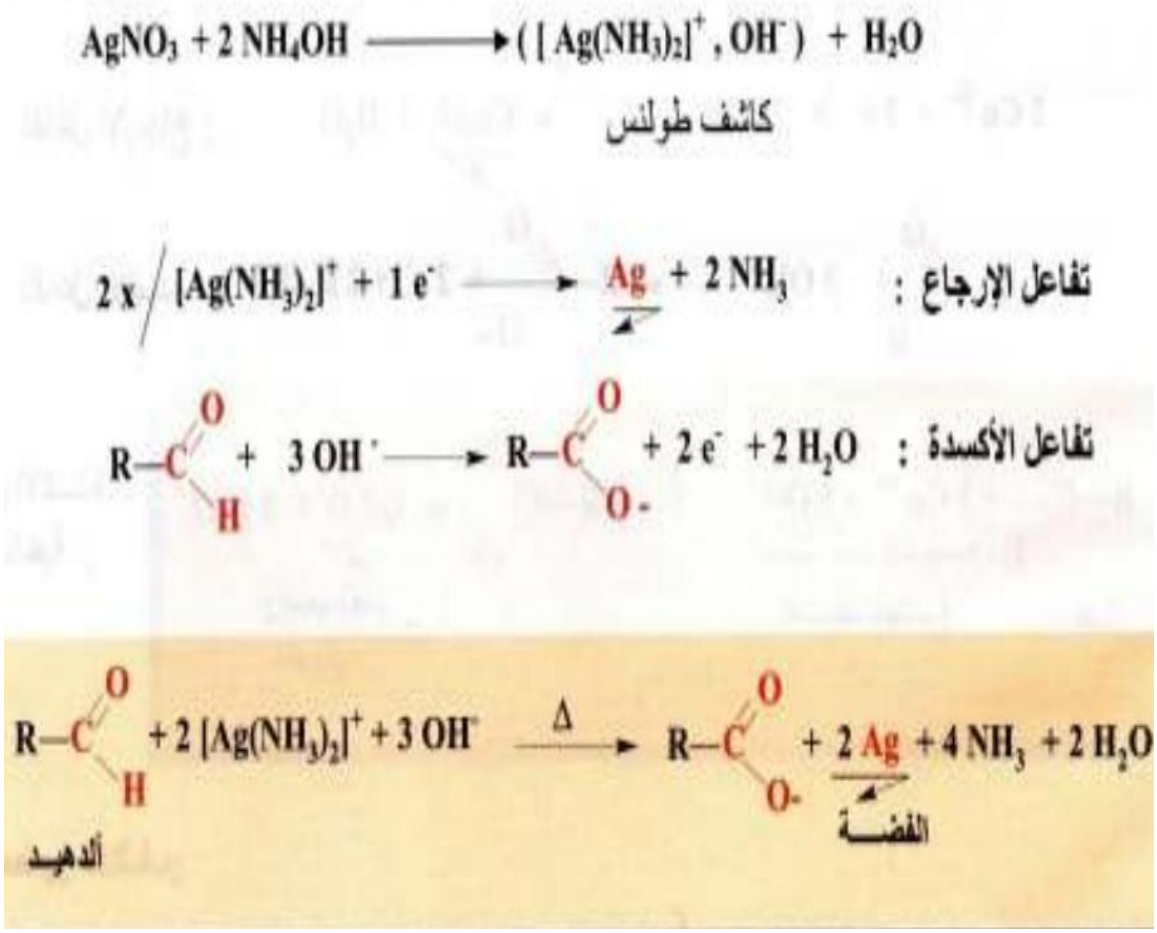
2-5. القدرة الارجاعية للسكريات الأحادية

1-2-5. الأكسدة بالشوارد المعدنية : تتأكسد السكريات التي تحتوي على مجموعة ألدهيدية أوسيتونية حرة (مجاورة لكحول أولي أوثانوي) في وسط قاعدي (OH^-) ، بواسطة أيونات النحاس (Cu^{2+}) أو الفضة (Ag^+) في وسط قاعدي (OH^-).

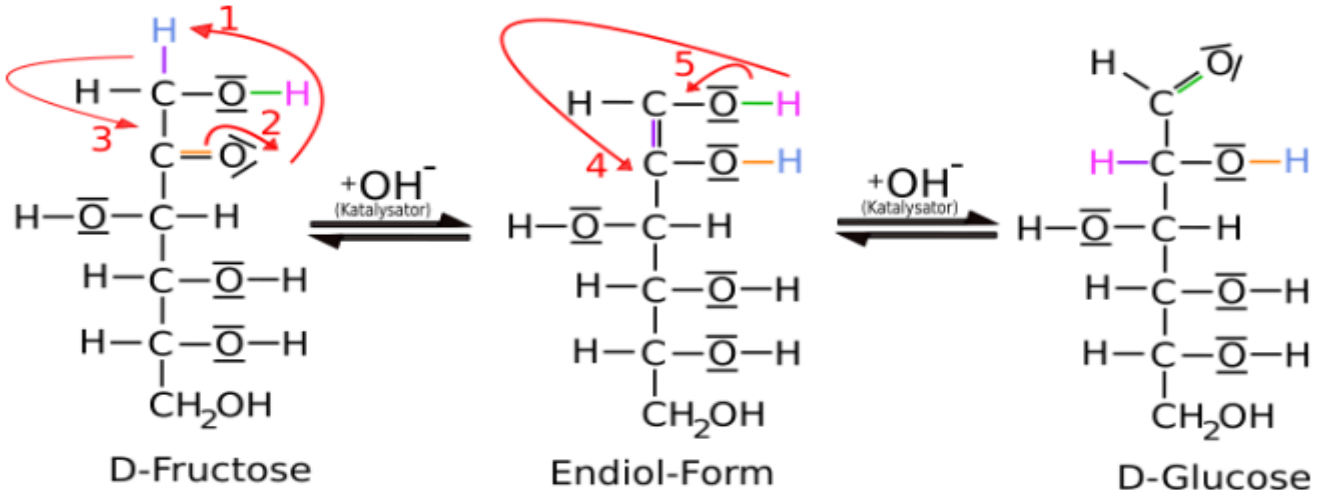
أ- **ارجاع محلول فهلنك** : بتسخين السكر المرجع مع محلول فهلنك حتى الغليان ، يحدث إرجاع Cu^{2+} إلى Cu_2O على شكل راسب أحمر آجوري كمايلي:



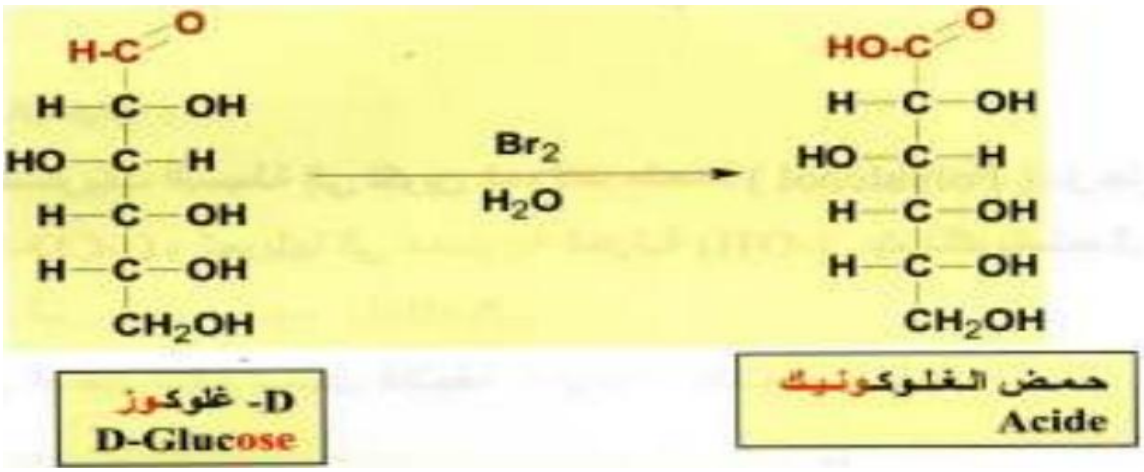
ب- ارجاع محلول طولنس : يرجع السكر المرجع مع محلول طولنس (محلول نترات الفضة النشادرية) وتترسب الفضة على جدران الأنبوب وتتكون مرآة فضية .



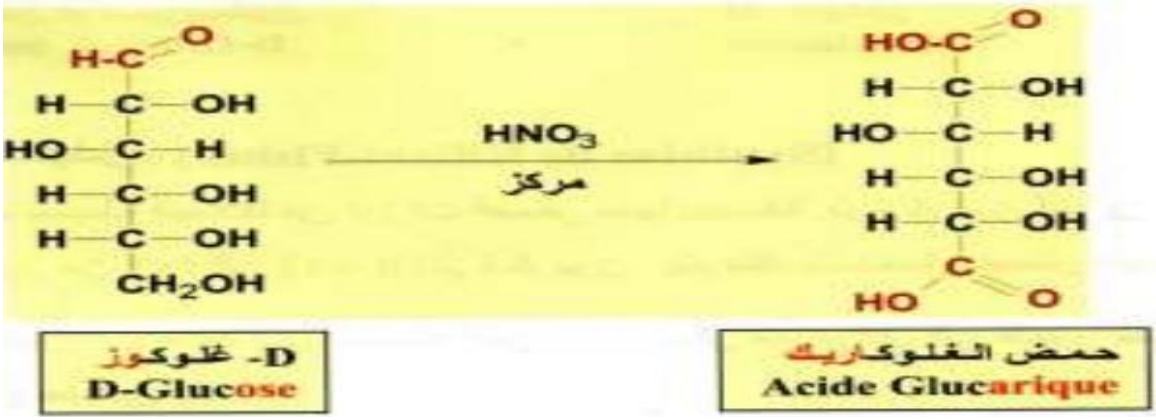
ملاحظة : يذوب الفراكتوز في محلول فهلنج بسبب وجود (OH^-) فإنه يخضع لتوازن الذي من خلاله يتم تحول مجموعة الكيتون بسهولة إلى ألدهيد ، وبالتالي فهو قادر على التفاعل مع محلول فهلنك وطولنس .



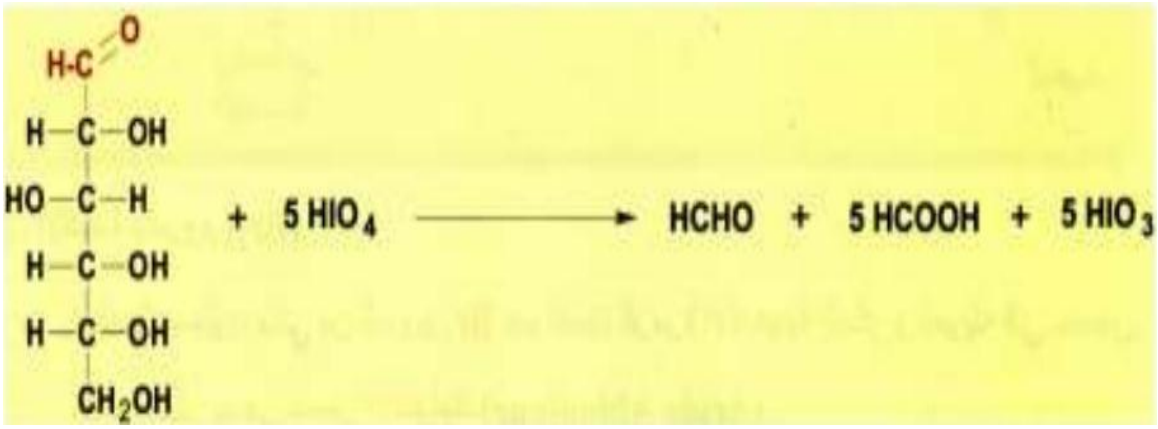
2-2-5. الأكسدة بالبروم (Br_2) : يتم أكسدة الزمرة الألدهيدية للسكر وتحويله إلى حمض الألدونيك (Acide Aldoniqhe) وذلك بإستعمال محلول مائي من Br_2



3-2-5. الأكسدة بمحلول مركز من HNO_3 : تحدث أكسدة كل من المجموعة الألدهيدية والمجموعة الكحولية الأخيرة باستعمال مؤكسد قوي مثل HNO_3 ليتشكل حمض الألداريك (Acide Aldarique) .

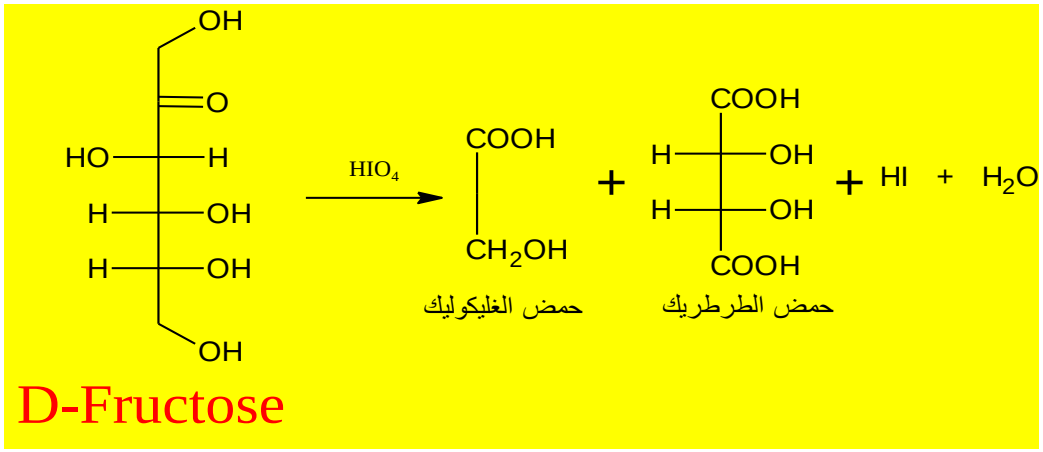


3-2-5. الأكسدة بواسطة حمض البيريوديك (HIO_4) : تتأكسد السكريات بواسطة **HIO_4** وفق التفاعل التالي:

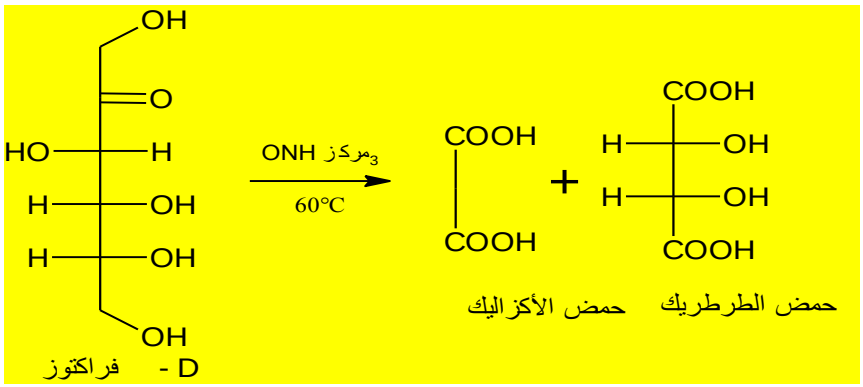


- تقدير كمية حمض البيريوديك المستعملة أو كمية حمض الميثانويك الناتجة يدل على عدد مجاميع الـOH الحرة .

ملاحظة : يتأكسد الفراكتوز في وجود مؤكسد قوي مثل HIO_4 فينتج حمضين هما حمض غليكوليك وحمض الطرطريك

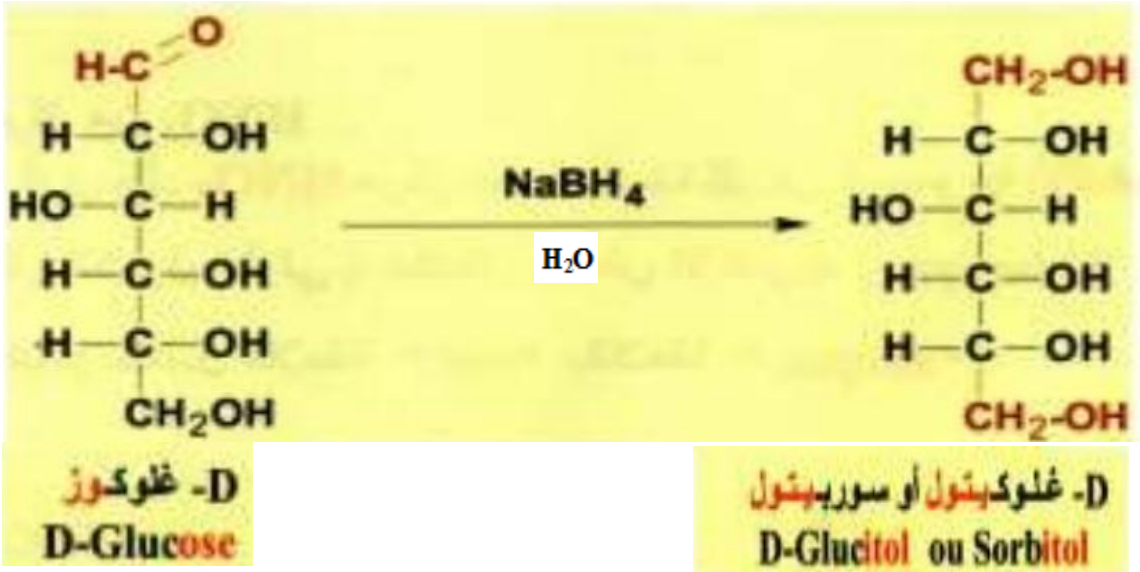


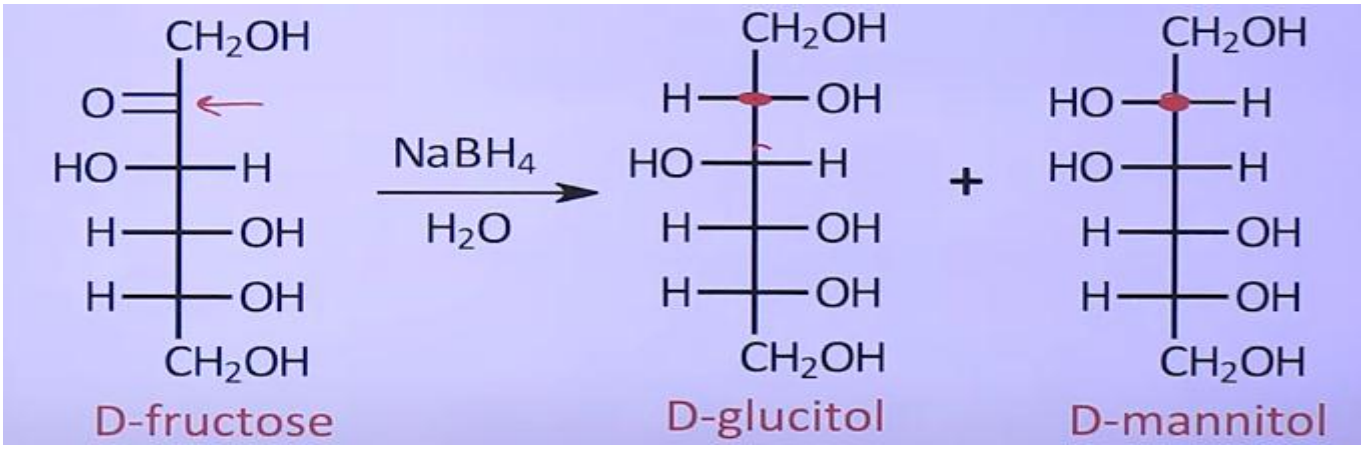
أما إذا استبدلنا HIO_4 بـ HNO_3 مركز عند 60°C فينتج حمضين هما حمض الأكزاليك وحمض الطرطريك



3-5. إرجاع السكريات البسيطة : يؤدي إرجاع السكريات البسيطة إلى تكوين كحولات متعددة بإرجاع المجموعة الكربونيلية وتحويلها إلى مجموعة كحولية في وجود مركبات مرجعة .

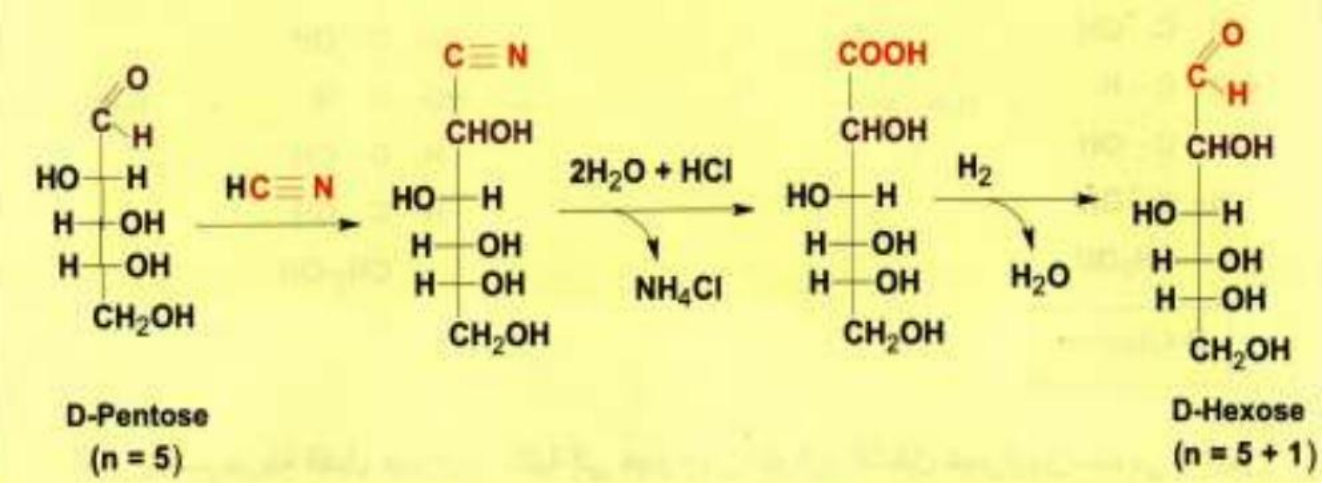
الارجاع بـ هيدريد البور والصوديوم $NaBH_4$:



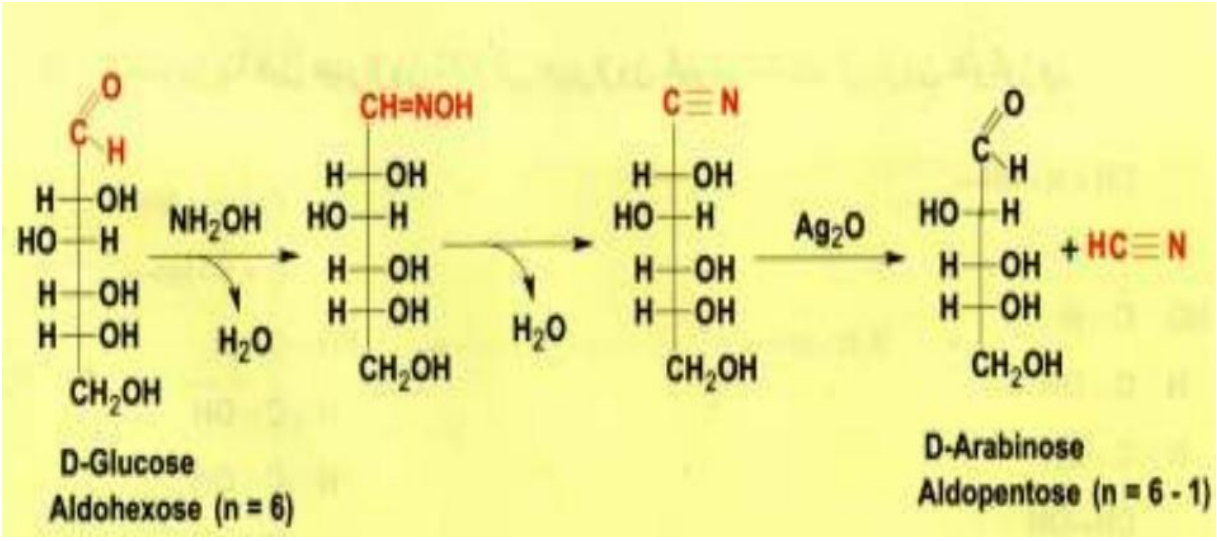


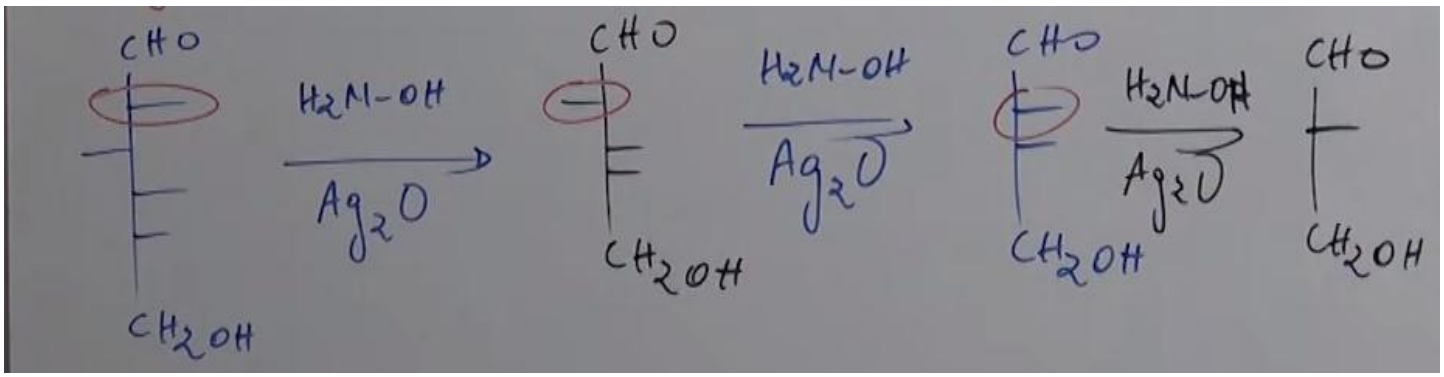
4-5. تفاعل تركيب كيلياني – فيشر:

الهدف منه تصنيع سكريات بسيطة انطلاقا من سكريات أصغر منها بإضافة C أخرى إلى السلسلة الأصلية أي من n إلى (n+1) ، وذلك باستعمال حمض السياندريك HCN . ينتج عنه C* جديدة في السلسلة مما يؤدي إلى ظهور متماكبين فراغيين جديدين (ابيميرين)

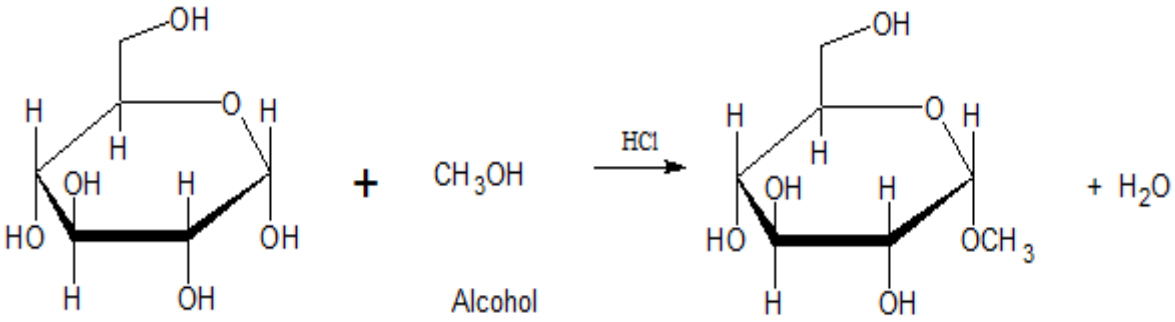


5-5. تفاعل تخريب Wohl : يتمثل في حذف C من السكر للحصول على سكر أبسط منه ، أي من (n) إلى (n-1) وذلك في وجود هيدروكسيل آمين (NH_2OH) وينتج عن كل تفاعل تخريب اختفاء C*.



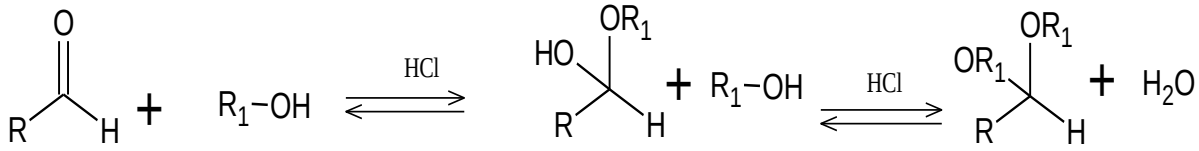


6-5. تفاعل السكريات الأحادية مع الكحولات : يحدث التفاعل في وسط حمضي وينتج (Acétal)

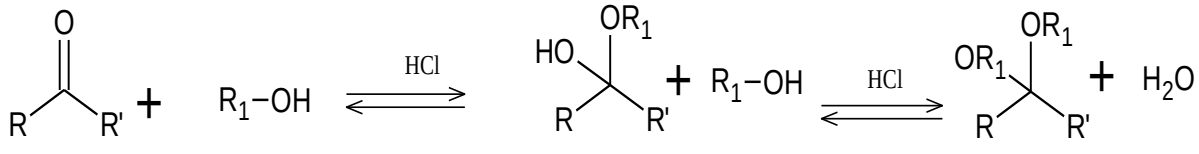


α-D-glycopyranose(Hemiacetal) **Methy-α-D-glycopyranoside(Acetal)**

-أما مع الألدهيد أو السيتون يتفاعل كل جزيء منها مع جزيئتي كحول على خطوتين كمايلي :



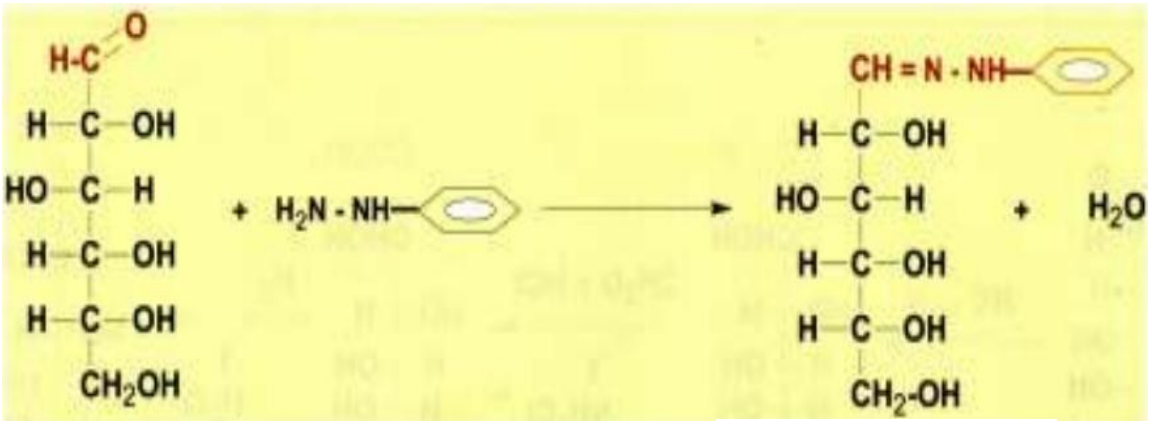
Aldehyde Alcohol Hemiacetal Acetal



Ketone Alcohol Hemiketal ketal

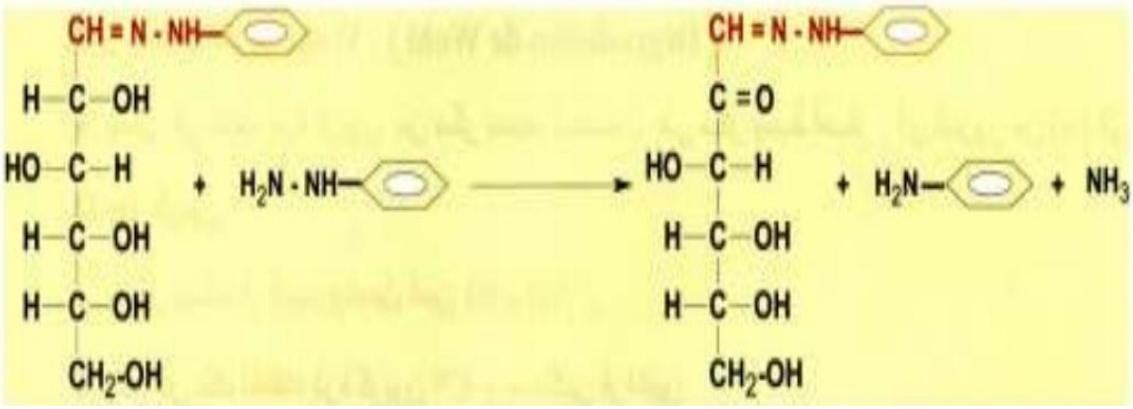
7-5. تفاعل السكريات الأحادية مع الفينيل هيدرازين: يؤدي إلى تشكل بلورات الأوزازون(Osasones) مميز لنوع السكر لذا فإن هذا التفاعل يسمح بالتعرف على السكر في السوائل البيولوجية ويتم التفاعل وفق المراحل التالية :

- تفاعل جزيئة واحدة من الفينيل هيدرازين مع (CHO) في الغلوكوز فيتشكل أولا هيدرازون غلوكوز

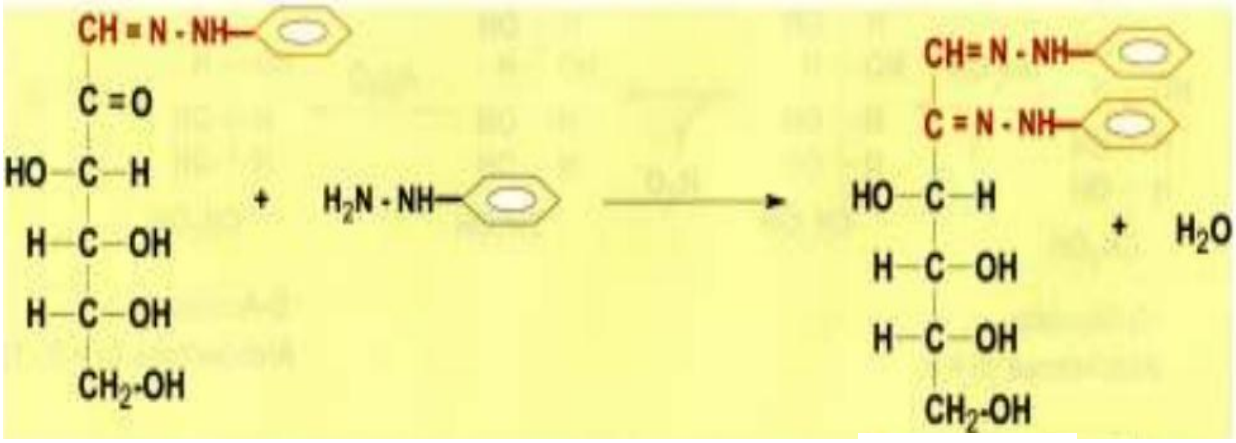


D-glucose phenyl hydrazone

- تتفاعل جزيئة ثانية من الفينيل هيدرازين مع هيدرازون غلوكوز فيتشكل هيدرازون سيتوني وأنيلين .



- تتفاعل جزيئة ثالثة من الفينيل هيدرازين إلى هيدرازون سيتوني لتشكيل D-غلوكوزازون

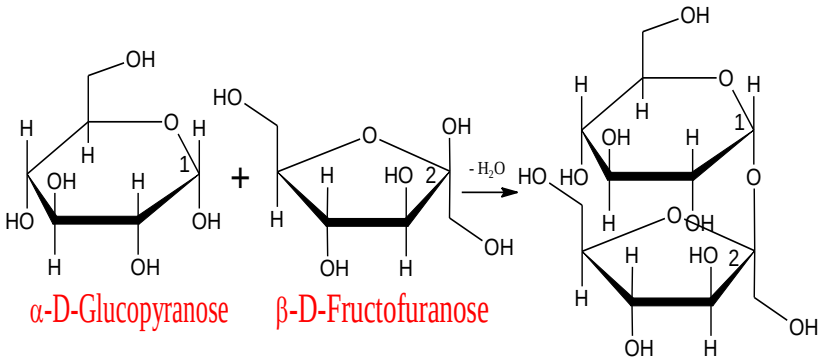


D-glucosazone

I- السكريات المركبة : تتكون من 2 إلى 10 وحدات سكر أحادي وهي قابلة للتحليل المائي ، وترتبط مع بعضها البعض برابطة غلوكوزيدية التي تنشأ من تفاعل مجموعة هيدروكسيل الهيمي أستال في أحد السكريات الأحادية مع مجموعة هيدروكسيل كحول (أو هيمي أستال) في سكر آخر وذلك بفقد H_2O عكس التحليل المائي .

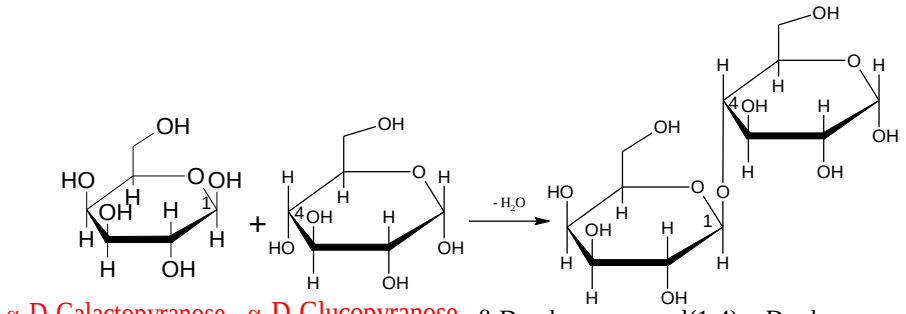
1- السكريات الثنائية : أكثرها انتشارا السكروز والمالتوز واللاكتوز .

1-1. السكروز : تتحد ذرة C1 من α-D- غلوكوبيرانوز بذرة C2 من β-D- فراكتوفورانوز برابطة غلوكوزيدية من **النوع** α-β(1-2) فهو غير مرجع لأنه لا يحتوي على طرف هيمي أسيتال أو هيمي كتال حر.



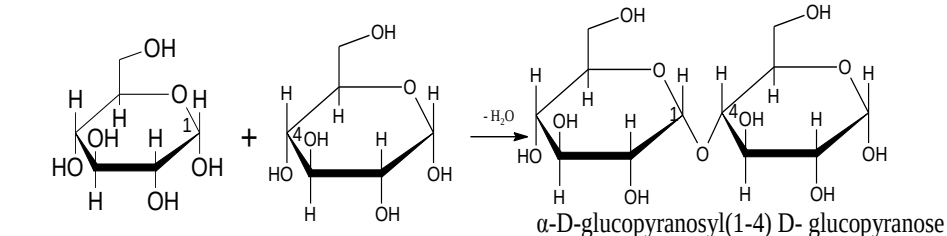
α-D-glucopyranosyl(1-2) β-D- fructofuranose

2-1. اللاكتوز : تتحد ذرة C1 من β-D– غلاكوبيرانوز بذرة C4 من α-D– غلوكوبيرانوز برابطة غلوكوزيدية من **النوع** α-β(1-4) فهو مرجع لأنه يحتوي على طرف هيمي أسيتال حر في C1 لـ-D-α- غلوكوبيرانوز .



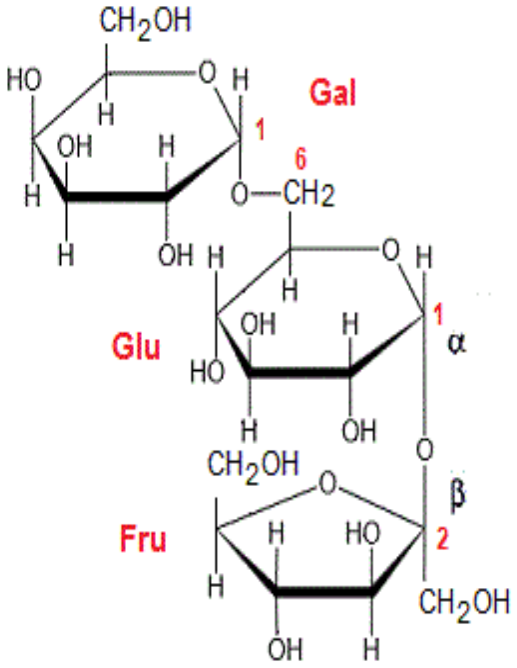
β-D-galacopyranosyl(1-4)α- D- glucopyranose

3-1. المالتوز : تتحد ذرة C1 من α-D- غلوكوبيرانوز بذرة C4 من α-D- غلوكوبيرانوز برابطة غلوكوزيدية من **النوع** α-(1-4) فهو مرجع لأنه يحتوي على طرف هيمي أسيتال حرفي C1 لـ -D-α- غلوكوبيرانوز الثاني .

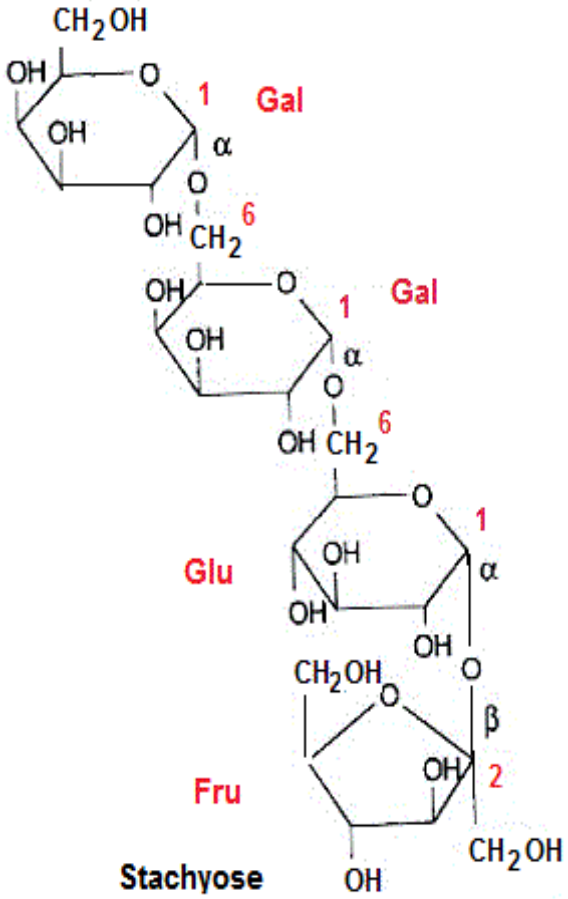


α-D-glucopyranosyl(1-4) D- glucopyranose

2- السكريات الثلاثية والرابعية : وأشهرها الرافينوز والستاكيوز فهما غير مرجعين لأنهما لا يحتويان على طرف هيمي أسيتال أو هيمي كتال حر.



α-D-galactopyranosyl-(1,6)-α-D-glucopyranosyl(1,2)-β-D-fructofuranosid



α-D-galactopyranosyl(1-6)-α-D-galactopyranosyl (1-6)-α-D-glucopyranosyl(1-2)-β-D-fructofuranoside.

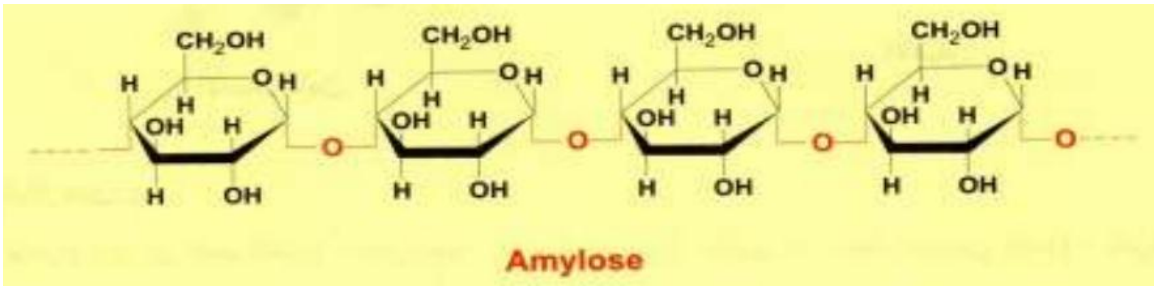
2- الإماهة الحامضية للسكريات المركبة : بالإماهة تتفكك السكريات المركبة إلى سكريات أحادية وذلك في وجود حمض مع التسخين .

$$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O \xrightarrow[\text{الحرارة}]{HCl} C_6H_{12}O_6 + C_6H_{12}O_6$$

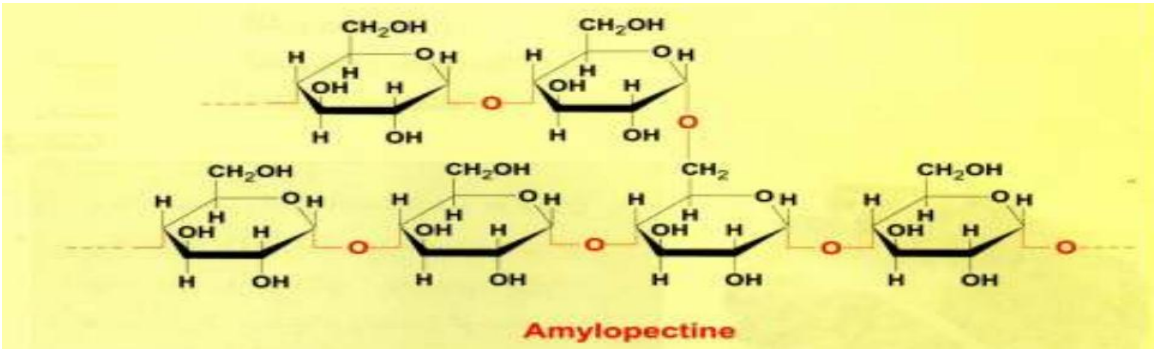
II- السكريات المتعددة : وهي منتشرة بكثرة في الطبيعة ، تتكون من اتحاد عدد كبير من السكريات الأحادية ، نذكر منها الأنواع التالية :

1- النشا : يتواجد عموما في النباتات فقط ، ويوجد منه نوعان أميلوز وأميلوبكتين

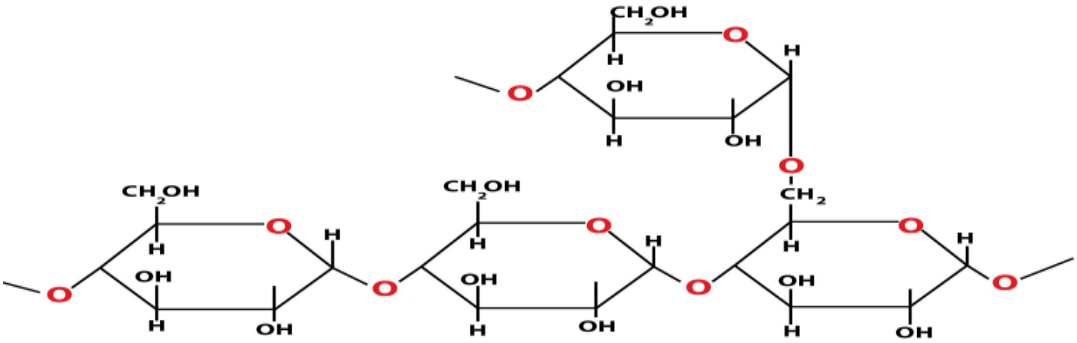
1-1. الأميلوز: يتكون من اتحاد عدد كبير (أكثر من 200 وحدة غلوكوز) من α-D- غلوكوبيرانوز متصلة مع بعضها البعض بروابط غلوكوزيدية من النوع α(1-4) ، يذوب في الماء ويعطي لون أزرق مع ماء اليود.



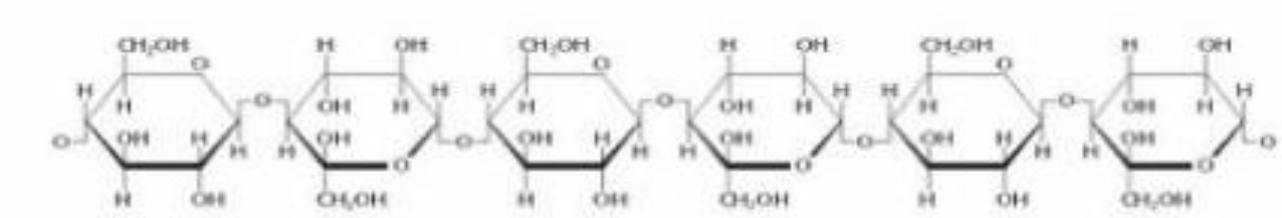
1-2. الأميلوبكتين: يتكون من اتحاد عدد من α-D- غلوكوبيرانوز متصلة مع بعضها البعض بروابط غلوكوزيدية من النوع α(1-4) لتكون سلاسل قصيرة طولها يتراوح بين 25-30 وحدة غلوكوز وترتبط فيما بينها بروابط غلوكوزيدية من النوع α(1-6) لتكون سلاسل متفرعة يذوب الأميلوبكتين في الماء ويعطي لون أزرق مع اليود .



2- الغليكوجين : حيواني المنشأ يتكون من اتحاد عدد من α-D- غلوكوبيرانوز متصلة مع بعضها البعض بروابط غلوكوزيدية من النوع α(1-4) لتكون سلاسل قصيرة طولها حوالي 12 وحدة غلوكوز وترتبط فيما بينها بروابط غلوكوزيدية من النوع α(1-6) لتكون سلاسل متشعبة فهو يشبه الأميلوبكتين إلا أنه سلاسله قصيرة وأكثر تفرعا.



3- السليلوز : يوجد في جميع النباتات حيث يدعم شكلها ، يتكون من وحدات β-D- غلوكوبيرانوز متصلة مع بعضها البعض بروابط غلوكوزيدية من النوع β(1-4) على شكل سلسلة غير متفرعة ، لذا نجد أن الاختلاف بين السليلوز والأميلوز هو في نوع الرابطة في الأميلوز α(1-4) .



السليلوز

سلسلة تمارين

الكربوهيدرات

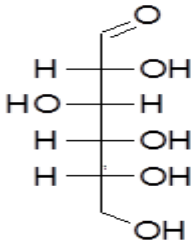
التمرين الأول:

لتكن البنية السلسلية للسكرين البسيطين التاليين :

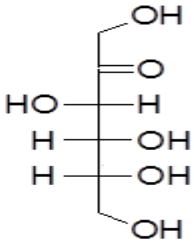
1- عرف السكريات البسيطة انطلاقا من التركيب الكيميائي .

2- أكتب صيغة واسم متخايلي هذين السكرين .

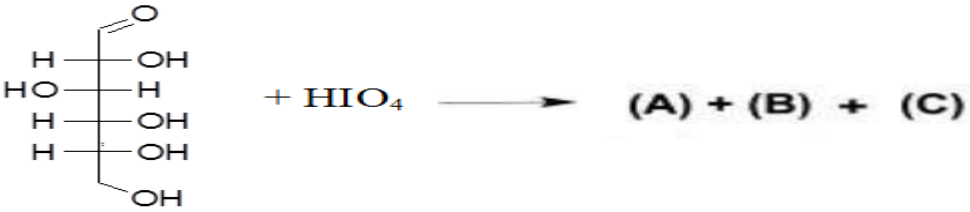
3- يتأكسد D-Glucose بواسطة HIO_4 وفق الآتي:



D-Glucose



D-Fructose



- أوجد صيغ المركبات : (A) , (B) , (C) .

4- أثبتت العديد من التجارب أن السكريات توجد في صورتها الحلقية .

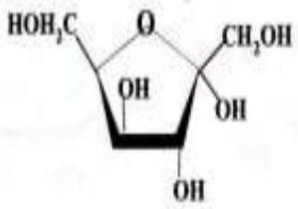
بين عن طريق تفاعل كيف يتم الانتقال من D-Glucose إلى بنية حلقية مبينا الأنوميرين الناتجين .

5- D-Talose إبيمير (D-Glucose) للغلاكتوز .

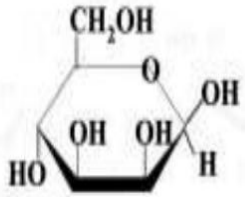
أ- أكتب الصيغة الخطية لـ D-Talose .

ب- أكتب الصيغة الحلقية لـ α - D-Talopyranose .

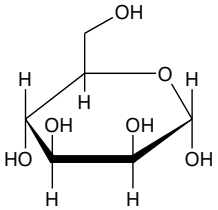
6- أوجد البنية الخطية للسكريات التالية :



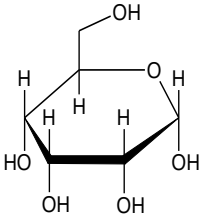
α- D- سوربوفيورانوز



β- D- مانوبيرانوز



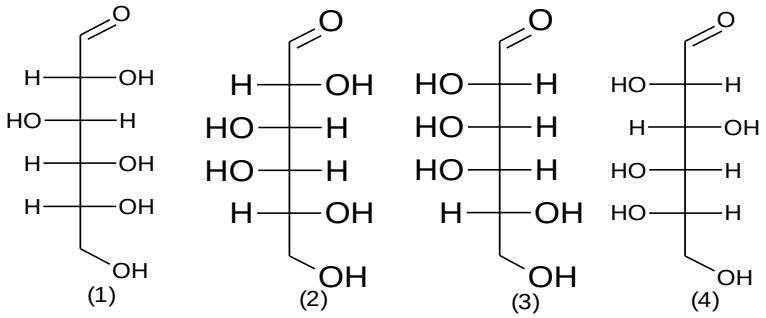
α-D-Mannopyranose



α-D-Allopyranose

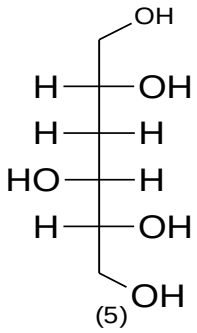
التمرين الثانى:

1- كيف يتم التعرف على Epimers، Diastereomers، Enantiomers انطلاقا من إسقاطات فيشر بين (1) و(2) ، (1) و(3) ، (1) و(4) للسكريات الأحادية التالية :



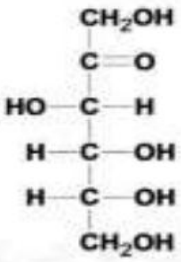
2- انطلاقا من الشكل الخطي للـ (2) أوجد الشكل الحلقي له ، ماذا نسمي العلاقة بين الإيزوميرين الناتجين .

2- هل يحقق المركب(5) شكل Meso ؟ علل ذلك ؟ وهل هو فعال ضوئيا .

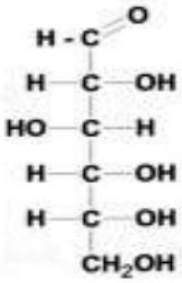


التمرين الثالث:

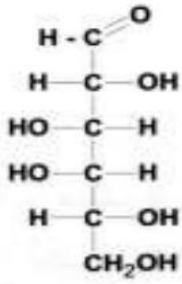
إليك السكريات البسيطة التالية:



السكر(ج) : D – فركتوز D-Fructose



السكر(ب) : D - غلوكوز D-Glucose



السكر(أ) : D - غلاكتوز D-Galactose

1- أعط البنية الحلقية من النوع α للسكر(أ) ، من النوع ؟ للسكر(ب) و من النوع β للسكر(ج) واذكر أسماءها .

2- لتشكيل سكر الرافينوز (Raffinose) نربط بين هذه السكريات الثلاثة برابطتين غلوكوسيديتين :

- رابطة غلوكوسيدية α (1-6) بين السكر(أ) و السكر (ب).
- رابطة غلوكوسيدية α (1-2) بين السكر(ب) و السكر (ج).

أ – أعط الصيغة المفصلة لهذا السكر (Raffinose) و إسمه.

ب- مـــا صنف هذا السكر ؟

1- الأحماض الدهنية المشبعة وغير المشبعة : الأكثر انتشارا في الطبيعة يكون عدد ذرات C زوجي يتراوح بين 4 إلى 34.

الرمز المختصر	الصيغة نصف المفصلة	الصيغة العامة	الروابط= للحمض
C n :1Δ [a]	CH_3-$(CH_2)_{n1}$-CH=CH-$(CH_2)_{n2}$ –COOH	$C_nH_{2n-2}O_2$	1
C n :2Δ [a,b]	CH_3-$(CH_2)_{n1}$-CH=CH-$(CH_2)_{n2}$ –CH=CH-$(CH_2)_{n3}$-COOH	$C_nH_{2n-4}O_2$	2
C n :3Δ [a,b,c]	CH_3-$(CH_2)_{n1}$-CH=CH-$(CH_2)_{n2}$–CH=CH-$(CH_2)_{n3}$-CH=CH-$(CH_2)_{n4}$-COOH	$C_nH_{2n-6}O_2$	3
C n :0	CH_3 -$(CH_2)_n$ –COOH	$C_nH_{2n}O_2$	0

ملاحظة: الأحماض الدهنية المشبعة وغير المشبعة هي من الشكل $C_nH_{2n+1-2x}COOH$ ، حيث **x** عدد الروابط المزدوجة ، **n** هي عدد ذرات الكاربون ويكون $n \geq 4$ ، نذكر منها بعض الأحماض الدهنية الأكثر انتشارا في الطبيعة .

أ- الأحماض الدهنية المشبعة: تدخل في تركيب الدهون الحيوانية وتكون صلبة في درجة الحرارة العادية .

الرمز المختصر	الصيغة نصف المفصلة	الاسم النظامي	الاسم الشائع
C 4 :0	CH3-(CH2)2-COOH	n- butanoïque	acide- butyrique
C 6 :0	CH3-(CH2)4-COOH	n- hexanoïque	a- caproïque
C 8 :0	CH3-(CH2)6-COOH	n- octanoïque	a- caprylique
C 10 :0	CH3-(CH2)8-COOH	n- décanoïque	a- caprique
C 12 :0	CH3-(CH2)10-COOH	n- dodécanoïque	a- laurique
C 14 :0	CH3-(CH2)12-COOH	n- tetradécanoïque	a- myristique
C 16 :0	CH3-(CH2)14-COOH	n- hexadécanoïque	a- palmitique
C 18 :0	CH3-(CH2)16-COOH	n- octadécanoïque	a- stéarique
C 20 :0	CH3-(CH2)18-COOH	n- eïcosanoïque	a- arachidique
C 22 :0	CH3-(CH2)22-COOH	n- tetracosanoïque	a- lignocéridique

مثال : تمثيل البنية لحمض البالمتيك : CH_3-$(CH_2)_{14}$-COOH ، وتمثل طبولوجيا كالآتي

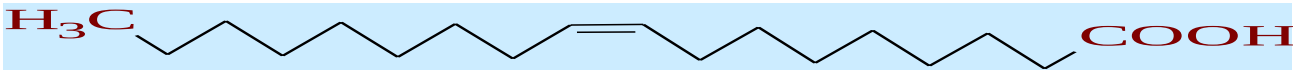
ب- الأحماض الدهنية غير المشبعة: تدخل في تركيب الزيوت النباتية التي تكون في الحالة السائلة في الدرجة العادية لاحتوائها على روابط مزدوجة .

الاسم الشائع	الرمز المختصر
Acide palmitoléique	C16 : Δ^{9}
a- oléique	C18 : Δ^{9}
a-linoléique	C18 : $\Delta^{9,12}$
a-linolénique	C18 : $\Delta^{9,12,15}$
a- arachidonique	C20 : $\Delta^{5,8,11,14}$

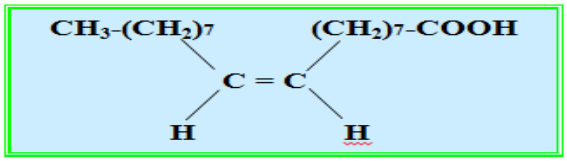
مثال : حمض الأوليك (Acide oléique) : لديه **18** ذرة كربون و رابطة مضاعفة واحدة عند C_9

$$CH_3\text{-}(CH_2)_7\text{-}CH{=}CH\text{-}(CH_2)_7\text{-}COOH$$

و تمثل البنية طبولوجيا كالآتي :



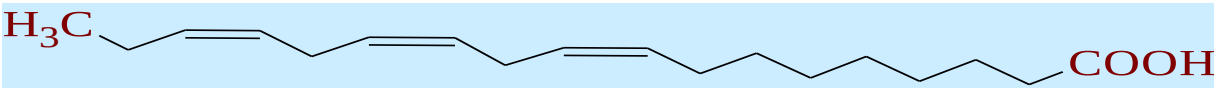
إن وجود رابطة مضاعفة ينتج عنها تماكب فراغي من نوع cis أوtrans و الأحماض الدهنية الطبيعية هي من نوع Cis .



مثال : حمض اللينولينيك (a-linolénique) لديه 18 ذرة كربون و 3 روابط مضاعفة عند C_9 و C_{12} و C_{15}

$$CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}(CH_2)_7\text{-}COOH$$

و تمثل البنية بـ:



2- تخليق الأحماض الدهنية : ويتم بواسطة نظامين :

-النظام الإنزيمي السيتوبلازمي : يكون أحماض تحتوي على 16 ذرة كربون ويسمى عادة بنظام تخليق حمض البالميتيك .

-النظام الإنزيمي الميتوكوندري : يقوم بتطويل السلاسل الفحمية للأحماض الدهنية المتكونة في النظام الإنزيمي السيتوبلازمي .

2-1. النظام الإنزيمي السيتوبلازمي :يتم في السيتوبلازم تكوين الأحماض الدهنية بواسطة معقد إنزيمي والخطوة الأولى تتمثل في تحويل الأستيل مرافق الإنزيم A إلى المالونيل مرافق الإنزيم A بتثبيت CO2 وذلك في وجود ATP والبيوتين المرتبط مع المعقد الإنزيمي وفق المعادلة التالية :

$$CH_3 - CO \sim SCoA + CO_2 + ATP \xrightarrow{+\ H_2O} HOOC - CH_2 - CO \sim SCoA + ADP + H_3PO_4$$

أستيل CoA — بيوتين — مالونيل COA

تحدث سلسلة من التفاعلات في وجود المعقد الإنزيمي السابق والذي يطلق عليه اسم البروتين الحامل لمشتق الحمض الدهني (Acyl-carriér-protein) ويرمز له عادة بالـ ACP-SH ويمكن تقسيم هذه التفاعلات إلى ما يلي :

أ- ارتباط المالونيل CoA والأستيل CoA بالمعقد الإنزيمي : إن المعقد الإنزيمي لديه مجموعتين من مجاميع (SH-) حرتين يرتبط الأستيل CoA بمجموعة (SH-) الأولى والتي تدعى بمجموعة (SH-) السطحية بينما يرتبط المالونيل CoA بمجموعة (SH-) الثانية والتي تدعى بمجموعة (SH-) المركزية ويمكن توضيح ذلك كما يلي :

$$CH_3 - CO \sim SCoA + ACP - SH \rightleftharpoons CH_3 - CO \sim S - PCA + HSCoA$$

أستيل COA — المعقد الإنزيمي — أستيل ACP

$$HOOC - CH_2 - CO \sim SCoA + ACP - SH \rightleftharpoons HOOC - CH_2 - CO \sim S - PCA + HSCoA$$

مالونيل CoA — مالونيل ACP

ب- تفاعل الأستيل مع المالونيل على سطح المعقد الإنزيمي : يتحد كل من الأستيل ACP والمالونيل ACP ويصحب ذلك فقدان مجموعة CO2 غير المتأسترة لجزيء المالونيل ACP وينتج مركب β- أسيتو أستيل ACP .

$$CH_3 - CO \sim SPCA + HOOC - CH_2 - CO \sim SPCA \rightleftharpoons CH_3 - CO - CH_2 - CO \sim SPCA + ACP - SH + CO_2$$

أسيتوأستيل ACP

يبقى β- أسيتو أستيل ACP مرتبط بمجموعة (SH-) المركزية بينما تتحرر مجموعة (SH-) السطحية أما جزيء CO2 الناتج فيدخل في تكوين مالونيل CoA جديد .

ج- إرجاع β- أسيتو أستيل ACP : تحدث عملية الإرجاع في وجود المرافق البيريديني $NADPH,H^+$ لينتج مركب β- D- هيدروكسي بيوتريل ACP .

$$CH_3 - CO - CH_2 - CO \sim SPCA + NADPH,H^+ \longrightarrow CH_3 - \underset{\underset{OH}{|}}{CH} - CH_2 - CO \sim SPCA + NADP^+$$

هيدروكسي بيوتيريل Dβ ACP

د- نزع الماء من الـ β- D- هيدروكسي بيوتريل ACP : ينزع منه الـ H_2O فتتكون رابطة زوجية بين ذرتي الكربون α وβ.

$$CH_3 - \underset{\underset{OH}{|}}{CH} - CH_2 - CO \sim SPCA \longrightarrow CH_3 - CH = CH - CO \sim SPCA + H_2O$$

هـ- ضم الهيدروجين للرابطة المزدوجة المتكونة : يتم ضم ذرتي هيدروجين للرابطة المزدوجة بفعل المرافق البيريديني $NADPH,H^+$ لينتج البيوتيريل ACP الذي يحتوي على 4 ذرات كربون .

$$CH_3 - CH = CH - CO \sim SPCA + H_2O + NADPH,H^+ \longrightarrow CH_3 - CH_2 - CH_2 - CO \sim SPCA + NADP^+$$

بيوتيريل ACP

تنتهي الدورة الأولى بتكوين البيوتيريل ACP الذي ينتقل من مجموعة (-SH) المركزية إلى مجموعة (-SH) السطحية بينما يأتي مالونيل CoA جديد ليرتبط بمجموعة (-SH) المركزية وتبدأ الدورة الثانية ليتشكل مشتق لحمض يحتوي 6 ذرات C وهكذا يتم في كل دورة تطويل السلسلة الكربونية بمقدار ذرتي C حتى يتكون حمض البالميتيك ويتم ذلك في 7 دورات .

د- المعادلة الاجمالية لتخليق حمض البالميتيك : يتطلب التخليق وفق النظام السيتوبلازمي ابتداءا من الأستيل CoA سبعة دورات تحتاج كل دورة إلى : جزيء مالونيل CoA ، $2\ NADPH,H^+$.

وعن ارتباط المالونيل CoA بالمعقد الإنزيمي يتحرر جزيء HSCoA وينتج عن كل دورة : $2NADP^+ , CO_2 , H_2O$.

ومنه فإن المعادلة الاجمالية لسبع دورات تكون كمايلي :

$$CH_3–CO–SCoA + 7\ HOOC–CH_2–CO–SCoA + 14NADPH,H^+ \longrightarrow CH_3–(CH_2)_{14}–CO–SCoA + 14\ NADP^+ + 7CO_2 + 7H_2O + 7HSCoA$$

ويتكون المالونيل CoA ابتداءا من الأستيل CoA

$$7H_3C–CO–SCoA + 7\ CO_2 + 7\ H_2O + 7\ ATP \longrightarrow 7HOOC–CH_2–CO–SCoA + 7ADP + 7\ H_3PO_4$$

يتحرر حمض البالميتيك كمايلي :

$$CH_3–(CH_2)_{14}–CO–SCoA + H_2O \longrightarrow CH_3–(CH_2)_{14}–COOH + HSCoA$$

وبجمع المعادلات الثلاثة نتحصل على المعادلة الإجمالية لتكوين حمض البالميتيك وفق النظام السيتوبلازمي .

$$8CH_3–CO–SCoA + 14NAPH,H^+ + H_2O + 7ATP \longrightarrow CH_3–(CH_2)_{14}–COOH + 8HSCoA + 14NADP^+ + 7ADP + 7Pi$$

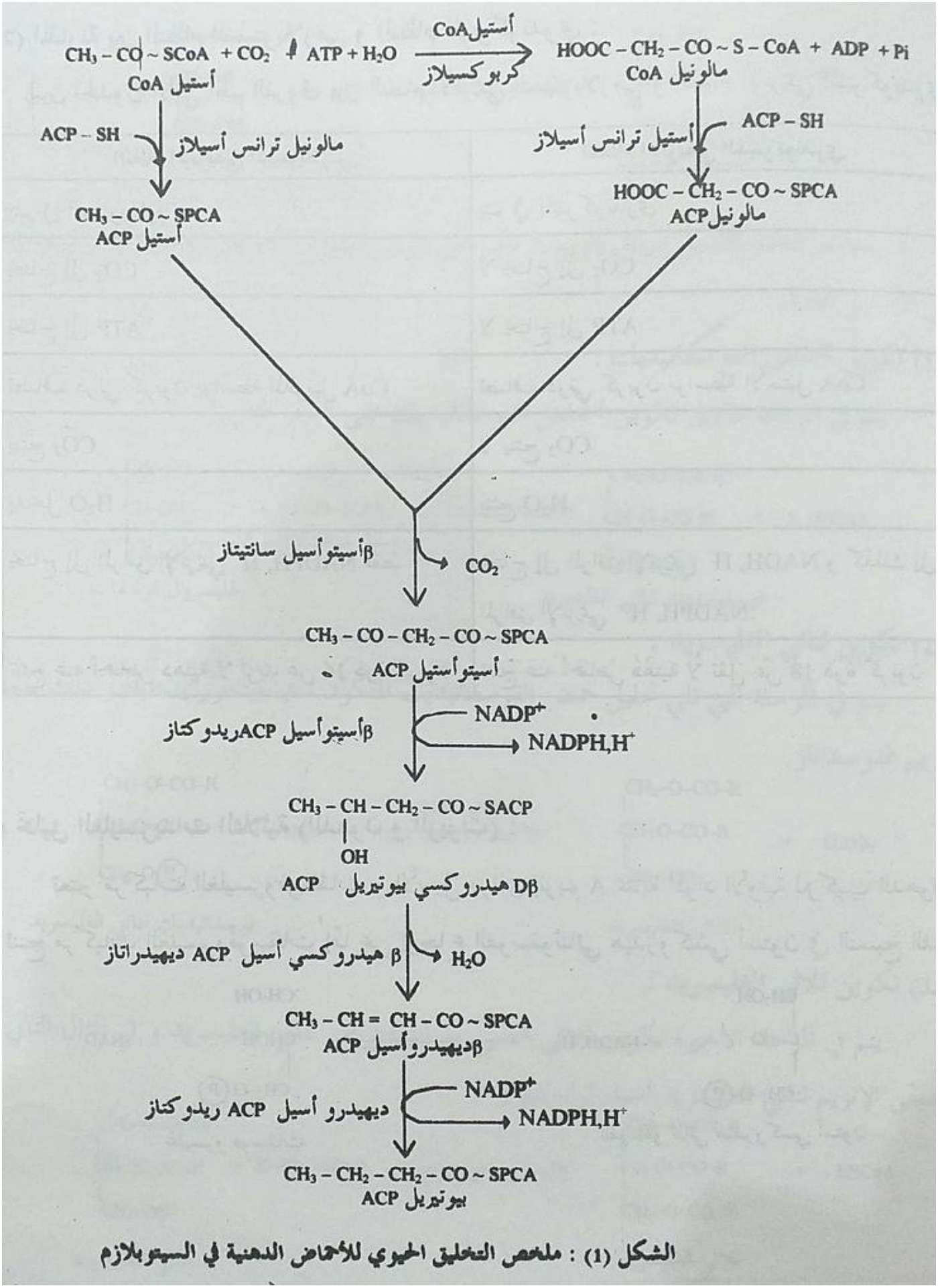
2-2. النظام الإنزيمي الميتوكوندري : دوره تحفيز تطويل السلسلة الكربونية لحمض دهني سبق تكوينه في النظام الإنزيمي السيتوبلازمي السابق الذكر ويتم ذلك بإضافة ذرتي كربون على شكل أستيلCoA في كل مرة وتتكون الأحماض الدهنية الناتجة من 18 إلى 24 ذرة كربون .

تعتبر سلسلة تفاعلات تخليق الأحماض الدهنية في الميتوكندري عكس تفاعلات الأكسدةβ لهذه الأحماض التي سندرها لاحقا.

❖ **المقارنة بين النظام السيتوبلازمي والنظام الميتوكوندري :** يبن الجدول التالي أهم الفروق .

النظام الإنزيمي السيتوبلازمي	النظام الإنزيمي الميتوكوندري
يتم في السيتوبلازمي	يتم في الميتوكوندري
يحتاج لـ CO2	لا يحتاج لـ CO2
يحتاج لـ ATP	لا يحتاج لـ ATP
تضاف ذرتي C بواسطة المالونيلCoA	تضاف ذرتي C بواسطة الأستيل CoA
ينتج CO2	لا ينتج CO2
يدخل H2O	ينتج H2O
يحتاج إلى $NADPH,H^+$ فقط	يحتاج إلى $NADPH,H^+$ وكذلك $NADH,H^+$
تنتج عنه أحماض دهنية لا تزيد عن 16 ذرة C	تنتج عنه أحماض دهنية لا تقل عن 18 ذرة C

❖ **ملخص التخليق الحيوي للأحماض الدهنية في السيتوبلازم :** وهو على شكل مخطط الممثل في الشكل (1)



الشكل (1) : ملخص التخليق الحيوي للأحماض الدهنية في السيتوبلازم

3- أكسدة الأحماض الدهنية المشبعة :

3-1- مقدمة :

يتناول الإنسان معظم الأحماض الدهنية في صورة غليسريدات ثلاثية وهي أسترات للأحماض الدهنية مع الغليسرول وتعمل إنزيمات الليباز على تحليل الدهون مائيا إلى أحماض دهنية وغليسرول مثل تحلل ثلاثي البالميتين كما يلي :

$$\begin{array}{l} CH_2{-}O{-}CO{-}(CH_2)_{14}{-}CH_3 \\ | \\ CH{-}O{-}CO{-}(CH_2)_{14}{-}CH_3 \\ | \\ CH_2{-}O{-}CO{-}(CH_2)_{14}{-}CH_3 \end{array} + 3H_2O \rightleftharpoons \begin{array}{l} CH_2{-}OH \\ | \\ CH{-}OH \\ | \\ CH_2{-}OH \end{array} + 3CH_3{-}(CH_2)_{14}{-}COOH$$

ثلاثي الباليتين — غليسرول — حمض الباليتيك

إن الجزء الأكبر من الأحماض الدهنية يدخل في إعادة تكوين الغليسريدات الثلاثية الجديدة والتي تختلف من كائن حي إلى آخر ومن عضو إلى آخر داخل نفس الكائن الحي والجزء المتبقي يتعرض لعملية أكسدة(هدم) لإنتاج الطاقة .

3-2- أكسدة الأحماض الدهنية :

تتم عملية الهدم عبر مخطط يسمى بالأكسدة β للأحماض الدهنية في الميتوكوندري كما يلي:.

أ- تنشيط الحمض الدهني :

يحفز إنزيم الثيوكيناز تحويل الحمض الدهني إلى الأسيل CoA ويحتاج هذا الإنزيم إلى HSCoA وATP وكمثال على ذلك ما يلي :

$$CH_3{-}(CH_2)_{14}{-}COOH + HSCoA + ATP \longrightarrow CH_3{-}(CH_2)_{14}{-}CO{\sim}SCoA + AMP + \textcircled{P}{\sim}\textcircled{P}$$

حمض الباليتيك — البالميتيل CoA — بيروفوسفات

ب- نزع الهيدروجين من الأسيل CoA :

يحفز إنزيم الأسيل CoA ديهيدروجيناز تفاعل نزع ذرتي هيدروجين من ذرتي كربون متجاورتين α و β بالنسبة لمجموعة الكربونيل وهذا بوجود المرافق الفلافيني FAD مكونا بذلك رابطة مزدوجة بينهما وكمثال على ذلك ما يلي :

$$CH_3{-}(CH_2)_{14}{-}CO{\sim}SCoA + FAD \rightleftharpoons CH_3{-}(CH_2)_{12}{-}CH{=}CH{-}CO{\sim}SCoA + FADH_2$$

ج- ضم الماء للرابطة المزدوجة :

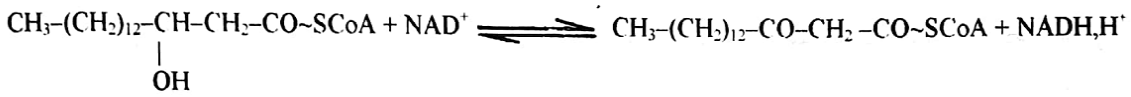
يحفز تفاعل إضافة جزيء ماء إلى الرابطة المزدوجة المتكونة في التفاعل السابق إنزيم يسمى الديهيدروأسيلCoA هيدراتاز :

$$CH_3{-}(CH_2)_{12}{-}CH{=}CH{-}CO{\sim}SCoA + H_2O \rightleftharpoons \begin{array}{l} CH_3{-}(CH_2)_{12}{-}CH{-}CH_2{-}CO{\sim}SCoA \\ \quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad | \\ \quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad OH \end{array}$$

β هيدروكسي باليتيل CoA

د- أكسدة β هيدروكسي أسيل CoA :

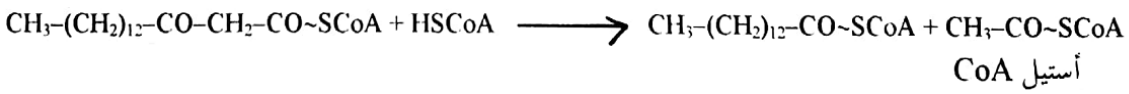
يحفز إنزيم الـ β هيدروكسي أسيل CoA ديهيدروجيناز أكسدة الذرة β ويحتاج هذا الإنزيم إلى المرافق البيريديني NAD^+ وكمثال على ذلك ما يلي :



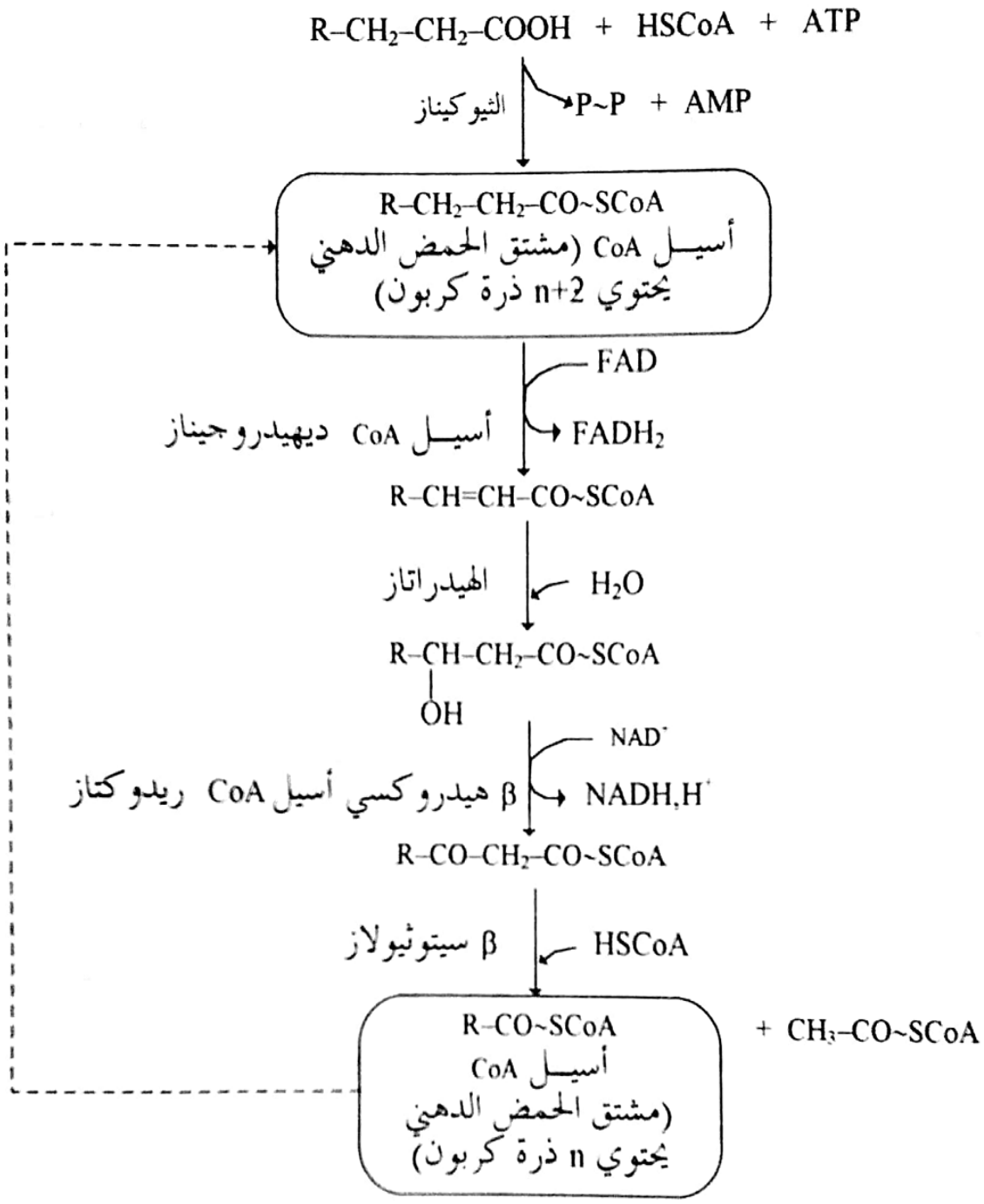
ملاحظة : أشتق اسم الأكسدة β للأحماض الدهنية لأن ذرة الفحم β هي التي تأكسدت .

هـ- كسر الرابطة بين ذرتي الكربون α و β :

يحفز إنزيم الـ β كيتو أسيلCoA ثيولاز عملية تقصير السلسلة الكربونية للحمض الدهني بمقدار ذرتي كربون على صورة أستيلCoA كمثال على ذلك ما يلي :



وهكذا يتم في كل دورة تقصير السلسلة الكربونية للحمض الدهني بمقدار ذرتي كربون على شكل أستيلCoA حتى يكون الناتج النهائي لهدم الحمض الدهني هو الأستيلCoA الذي يؤكسد في دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل (كريبس) لإنتاج الطاقة أو يدخل في تركيب أحماض دهنية جديدة والشكل (2) التالي يمثل ملخص تفاعلات الأكسدة β للأحماض الدهنية .



الشكل (2) : ملخص تفاعلات الأكسدة β للأحماض الدهنية

3-3- حساب الحصيلة الطاقوية :

نأخذ كمثال حساب الحصيلة الطاقوية لهدم حمض البالميتيك .

أ- معادلة تنشيط حمض الباميتيك :

$$CH_3–(CH_2)_{14}–COOH + HSCoA + ATP \rightleftharpoons CH_3–(CH_2)_{14}–CO–SCoA + AMP + P–P$$

إن البيروفوسفات الناتج يحول إلى الفوسفات بفعل البيروفوسفاتاز:

$$P–P + H_2O \longrightarrow 2Pi$$

أما الـ AMP فيفسفر بواسطة الـ ATP وبفعل الأدينيلات كيناز :

$$AMP + ATP \rightleftharpoons 2ADP$$

بجمع المعادلات الثلاثة نتحصل على :

$$H_3\text{-}(CH_2)_{14}\text{-}COOH + HSCoA + 2\ ATP + H_2O \longrightarrow CH_3\text{-}(CH_2)_{14}\text{-}CO\sim SCoA + 2\ ADP + 2\ Pi \quad (1)$$

ب- المعادلة الإجمالية لهدم حمض البالميتيك :

يحتاج حمض البالميتيك إلى 7 دورات من تفاعلات الأكسدة β وينتج 8 جزيئات من الأستيلCoA لأن الدورة **الأخيرة ينتج عنها 2** أستيلCoA :

$$H_3\text{-}(CH_2)_{14}\text{-}CO\sim SCoA + 7\ FAD + 7\ NAD^+ + 7\ HSCoA + 7\ H_2O \longrightarrow 8\ CH_3\text{-}CO\sim SCoA + 7\ NADH, H^+ + 7\ FADH_2 \quad (2)$$

بجمع المعادلتين (1) و(2) نتحصل على المعادلة التالية :

$$CH_3\text{-}(CH_2)_{14}\text{-}COOH + 7\ FAD + 7\ NAD^+ + 8\ HSCoA + 8\ H_2O + 2\ ATP \longrightarrow 8\ CH_3\text{-}CO\sim SCoA + 7\ NADH, H^+ + 7\ FADH_2 + 2\ ADP + 2\ Pi$$

ج- حساب الحصيلة الطاقوية لهدم حمض البالميتيك :

نفرض أن كل جزيئات الأستيلCoA تؤكسد في دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل :

$$96\ ATP = 12 \times 8 \longleftarrow (CH_3\text{-}CO\sim SCoA)8$$

نلاحظ من خلال المعادلة الإجمالية أنه ينتج 14 زوج إلكتروني ($7FADH_2$ و $7NADH, H^+$) :

$$14\ ATP = 2 \times 7 \longleftarrow (FADH_2)7$$

$$21\ ATP = 3 \times 7 \longleftarrow (NADH, H^+)7$$

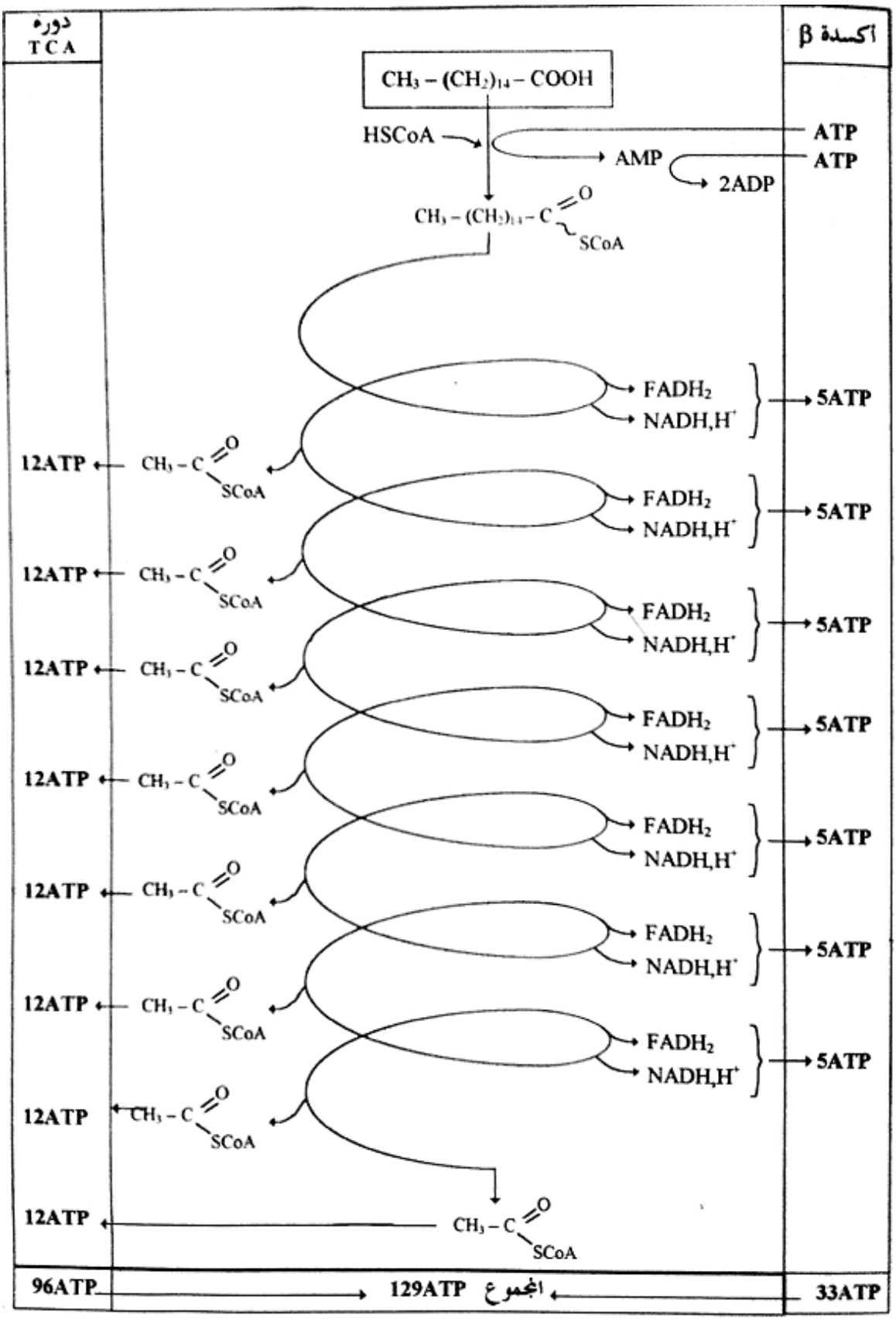
يستهلك 2 ATP

المجموع = (96 + 14 + 21) − 2 = 129 ATP.

= 129 × 8000 = 1032000 كالوري.

= 1032 كيلوكالوري.

يمثل الشكل (4) حساب الحصيلة الطاقوية لهدم حمض البالميتيك



الشكل (4) حساب الحصيلة الطاقوية لهدم حمض البالميتيك

3 - الخواص الكيميائية للأحماض الدهنية والغليسريدات:

3-1. القرائن الكيميائية :

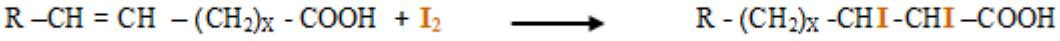
أ- **قرينة الحموضة I_A:** هي عدد الملي غرامات من KOH اللازمة لتعديل الأحماض الدهنية الحرة الموجودة في 1 g من المادة الدسمة .

ب- **قرينة التصبن I_S**: هي عدد الملي غرامات من KOH اللازمة لتصبن الأحماض الدهنية الحرة و المرتبطة على شكل أسرات الموجودة في 1g من المادة الدسمة(زيت أو دهن) .

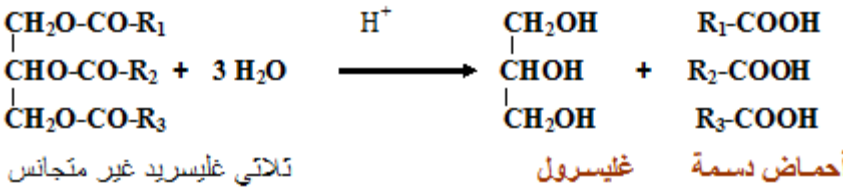
ج- **قرينة الأستر I_E**: هي عدد الملي غرامات من KOH اللازمة لتصبن الأسرات الموجودة في 1g من المادة الدسمة .

$$I_E = I_S - I_A$$

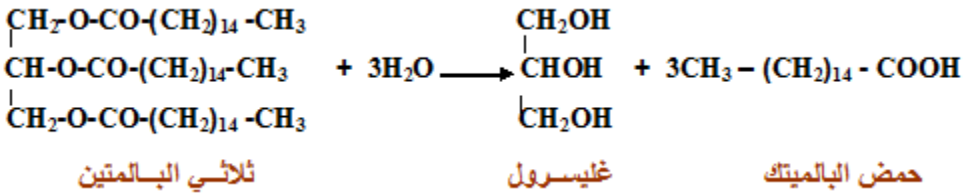
د- **قرينة اليود I_i**: هي عدد الغرامات من اليود التي تنظم إلى الروابط المضاعفة الموجودة في 100g من المادة الدسمة .



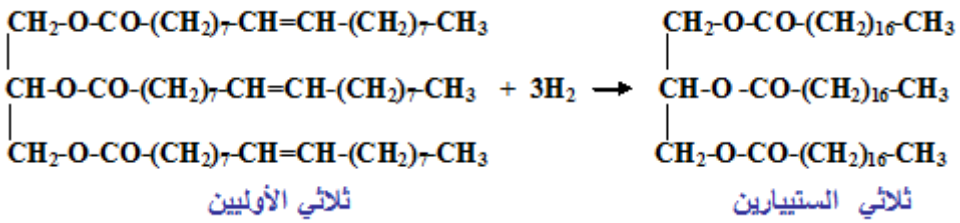
3-2. إماهة الغليسريدات: تكون في وسط حمضي أو في وجود إنزيم الليباز مع الحرارة



مثال :



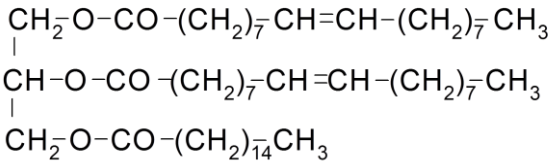
3-3. هدرجة الغليسريدات: و تتحول الدهون عند ذلك من حالتها السائلة إلى الحالة الصلبة مثل انتاج المارغارين .



سلسلة تمارين

الأحماض الدهنية

التمرين الأول: **I-** إليك الغليسيريد الثلاثي التالي:



1. هل الغليسيريد متجانس؟
2. استنتج صيغة الأحماض الدهنية المكونة له.
3. أعط الكتابة الرمزية و التمثيل الطوبولوجي للأحماض.
4. أكتب معادلة التصبن بـ KOH ثم أحسب دليل التصبن النظري Is لهذا الغليسيريد.
5. أحسب دليل اليود النظري Ii. **6-**أكتب معادلة إماهة هذا الغليسيريد. **يعطى:** I :127 و K :39

II- يعطي التحليل المائي لـ 1mol من ثلاثي غليسيريد مجهول 1mol من الغليسيرول و 3mol من حمض دهني A مشبع. تعديل 2,1g من الحمض الدهني A يتطلب 16,4mL من NaOH(0,5mol/L).

- أوجد صيغة الحمض الدهني A. ثم استنتج صيغة ثلاثي الغليسيريد.

التمرين الثاني:

I- ثنائي غليسريد (A) له قرينة تصبن $I_s = 209,3$ ، يتكون من الحمض الدهني المشبع (B) والحمض الدهني (C).

1) احسب الكتلة المولية لثنائي الغليسريد (A).

يعطى: $M_K = 39,1g.mol^{-1}$ ، $M_O = 16g.mol^{-1}$ ، $M_H = 1g.mol^{-1}$ ، $M_C = 12g.mol^{-1}$

2) تُعَدّل كتلة 1g من الحمض الدهني المشبع (B) بـ 10 mL من NaOH (0,5N) .

أ- احسب الكتلة المولية للحمض الدهني (B).

ب- استنتج الصيغة نصف المفصلة للحمض الدهني (B).

3) الحمض الدهني (C) يرمز له بـ $C\mathbf{n}:2\Delta^{9,12}$.

أ- أعط عدد ذرات الكربون في الحمض الدهني (C).

ب- استنتج الصيغة نصف المفصلة للحمض الدهني (C).

ج- اكتب تفاعل أكسدة للحمض الدهني (C) ببرمنغنات البوتاسيوم المركزة و في وسط حمضي.

4) اكتب الصيغ نصف المفصلة الممكنة لثنائي الغليسريد (A).

5) احسب قرينة اليود I_i لثنائي الغليسريد (A).

يعطى: $M_I = 127g.mol^{-1}$

التمرين الثالث :

I- لديك الحمضين الدهنيين (A) و (B) التاليين:

– الحمض الدهني (A) له قرينة الحموضة $I_a=218,75$ و قرينة اليود $I_i=0$.

– أكسدة الحمض الدهني (B) بـ $KMnO_4$ المركزة في وسط حمضي أعطت ثلاثة أحماض وفق التفاعل التالي:

$$(B) \xrightarrow[H_2SO_4]{KMnO_4 \text{ conc}} (C) + (D) + HOOC-(CH_2)_7-COOH$$

الحمض (C) أحادي الوظيفة الحمضية كتلته المولية $116g.mol^{-1}$ و الحمض (D) ثنائي الوظيفة الحمضية صيغته المجملة $C_3H_4O_4$.

1) احسب الكتلة المولية للحمض الدهني (A) ثم استنتج صيغته نصف المفصلة.

2) جِد الصيغة نصف المفصلة لكل من الحمضين (C) و (D) .

3) حدِّد الصيغة نصف المفصلة للحمض الدهني (B) علما أنه يحتوي على رابطة مضاعفة في ذرة الكربون رقم 9.

4) اكتب معادلة تفاعل هلجنة الحمض الدهني (B) باليود.

5) يرتبط الغليسيرول مع جزيئتين من الحمض الدهني (B) في الموضعين α و β وجزيئة من الحمض الدهني A لينتج المركب X.

أ- ما طبيعة المركب X؟

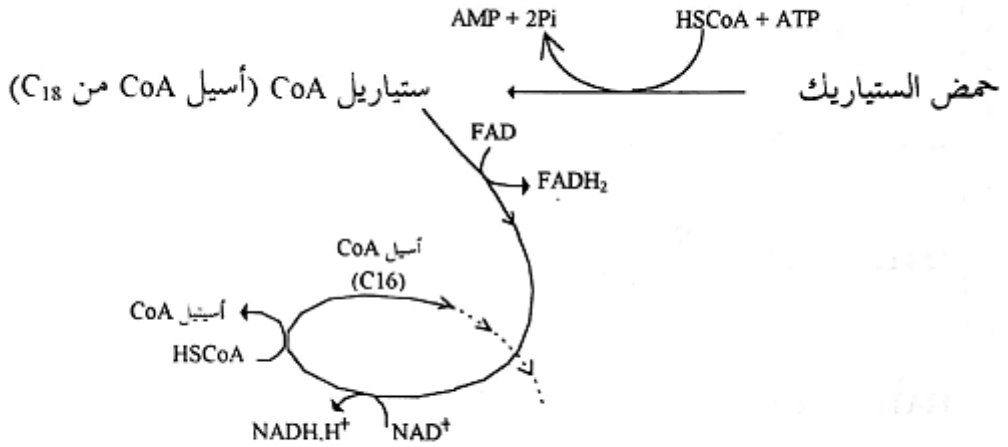
ب- اكتب معادلة تفاعل تشكل المركب X .

جـ - احسب قرينة التصبن و قرينة اليود للمركب X.

يعطى: $M_C=12\ g.mol^{-1}$، $M_H=1\ g.mol^{-1}$، $M_O=16\ g.mol^{-1}$، $M_K=39\ g.mol^{-1}$، $M_I=127\ g.mol^{-1}$

التمرين الرابع :

المخطط التالي يمثّل الأكسدة β لحمض الستياريك (C_{18})



أحسب الحصيلة الطاقوية للأكسدة التامة لحمض الستياريك إلى H_2O و CO_2 ؟

المراجع العربية :

1- د- أحمد مالو – مروان البحرة – هيفاء العظمة ، الكيمياء الحيوية البنيوية د م الجامعية الجزائر 1991 .

2- د- سعد خليل شهاب – علي محمد حسن ، الكيمياء الحيوية الزراعية جامعة بغداد 1978 .

3- طلال سعيد النجفي ، الكيمياء الحياتية ، كلية العلوم – قسم الكيمياء – جامعة الموصل 1987 .

المراجع الأجنبية :

1- Jaques Henry Weil , Biochimie Générale , Dunod , 2005.

2- Jean Meyer , Histoire du sucre , Editions Des Jonquières , 1989 .

3- WEIL J.H. Biochimie générale – Ed . Masson (1994) .

4- WEIL J.H. Biochimie générale . Cours et Exercices corrigés – 10éme Ed . Dunod (2005) .

5- BEAUMONT S , Cours , Exercices , Annales et QCM Corrigés – 2éme Edition – Edi Science- Dunod (2007) .