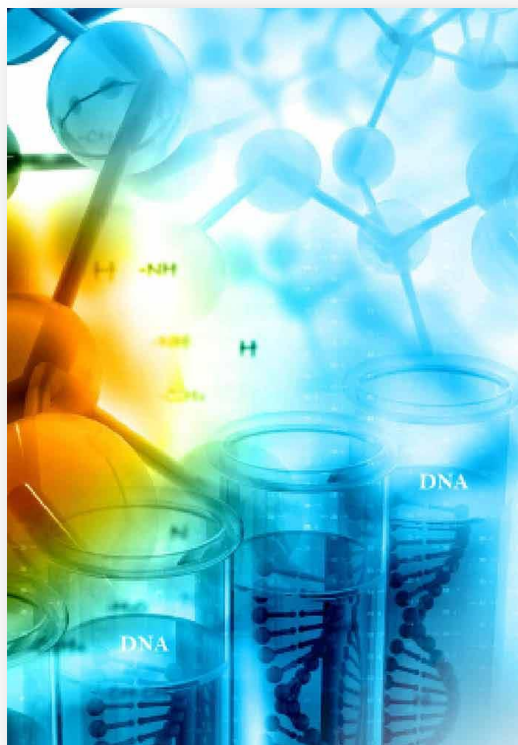




جامعة حماه – كلية طب الأسنان

السنة الثانية

الفصل الثاني



الكيمياء الطبية

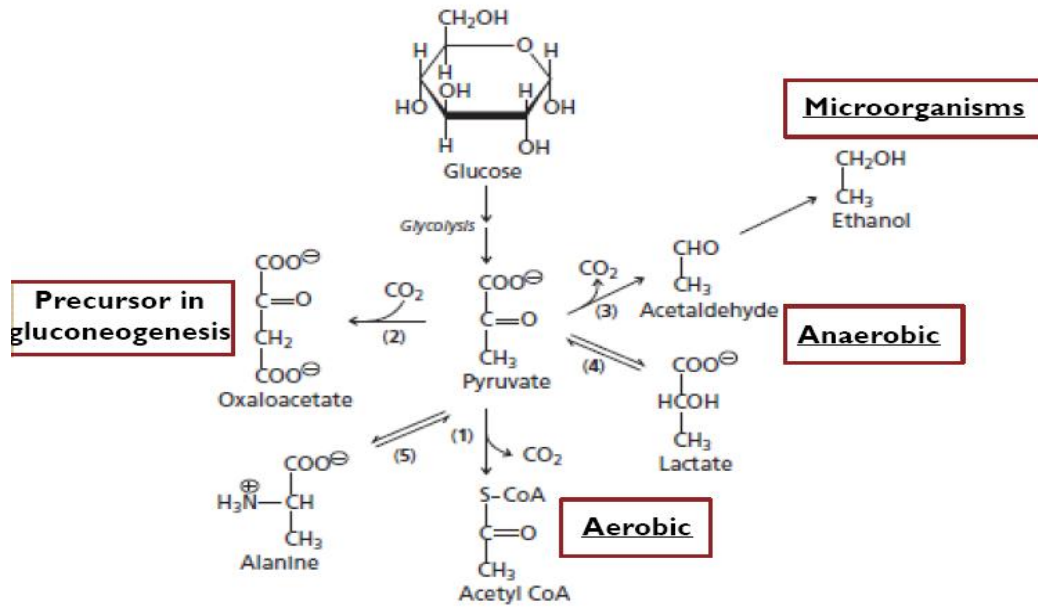
Medical Chemistry

المحاضرة الثامنة

د. أسامة مخزوم

مصير البيروفات

- ضمن بيئة هوائية (وجود للأوكسجين) يتحول لأستيل كو أنزيم A ليدخل بعدها حلقة كريبس لأكسدة لاحقة أو لاصطناع منتجات أخرى.
- ضمن بيئة غير هوائية يتحول إلى حمض اللبن أو اللاكتات، (تستطيع بعض الجراثيم تحويله للإيتانول ضمن بيئة غير هوائية).
- قد يتحول إلى أوكسالوأسيتات ليدخل في سبيل اصطناع السكر.
- قد يتحول إلى ألانين (حمض أميني).

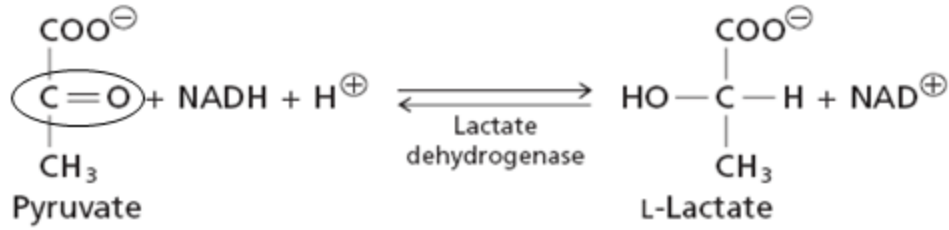


يجري متابعة تحلل السكر ضمن بيئة لا هوائية لدى:

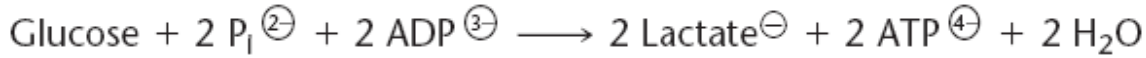
- جراثيم لا هوائية.
- لدى الإنسان عندما يكون تزويد الأوكسجين غير كافٍ لدى بعض الأنسجة مثل قرنية العين أو لب الكلية أو العضلات عند الجهد أو عند حدوث فاقات نقص التروية مثل الاحتشاءات القلبية.
- لدى أنسجة مجبرة على الاعتماد على تحلل السكر مثل الكريات الحمر لغياب الميتوكوندريا.

في البيئة اللاهوائية لا نستطيع أكسدة NADH الناتج لتصنيع جزيئات ATP لأننا بحاجة للأوكسجين.

لذا يتم ارجاع البيروفات وتحويله إلى اللاكتات بواسطة إنزيم لاكتات دي هيدروجيناز و يترافق ذلك مع تحول NADH إلى NAD وهو تفاعل عكوس.



وبخسارة جزيئي NADH (لجزيئتي لاكتات بدءاً من جزيئة غلوكوز) تكون محصلة الطاقة في حال تحلل السكر ضمن بيئة لا هوائية جزيئين من ATP فقط :



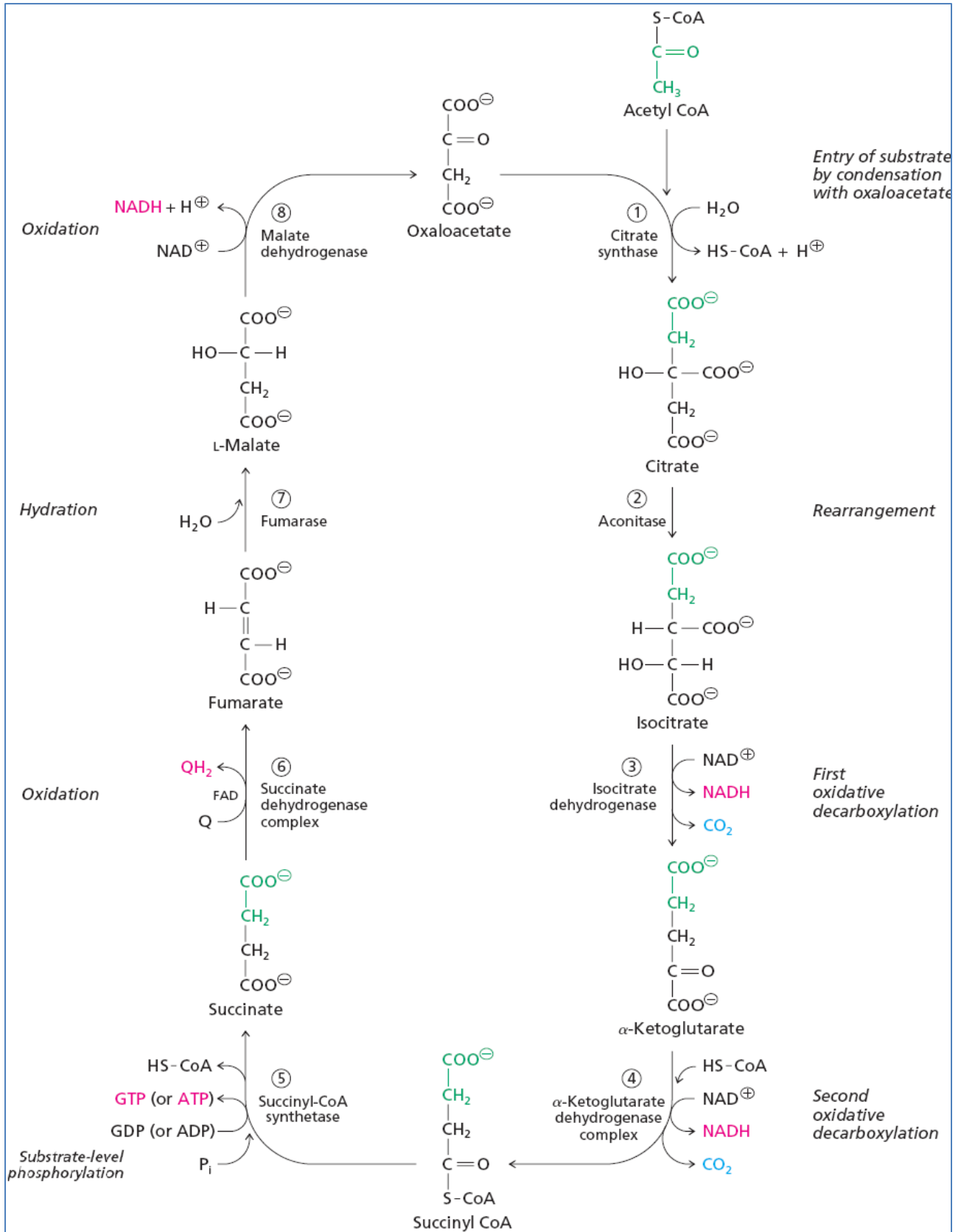
طالما أن تحول البيروفات إلى اللاكتات يؤدي لخسارتنا لجزيئتي NADH الناتجة عند تحلل السكر فلماذا يتم هذا التحول؟

- أولاً ضمن بيئة لاهوائية لن نستطيع الاستفادة من جزيئتي NADH الناتجتين في تحلل السكر لصنع ATP فهي ليست خسارة.
- ثانياً من أجل أن تستمر الخلية العضلية المجهدة مثلاً في عملية تحلل السكر وإنتاج القليل من الطاقة (2ATP) يجب توفير كمية من NAD لتحويله إلى NADH من أجل فسفرة وأكسدة الغليسرألدهيد
- 3-فوسفات واستمرار دورة تحلل السكر، وهذا يتم في خطوة تحول البيروفات إلى لاكتات حيث تتم أكسدة NADH إلى NAD وتوفيره لخطوة فسفرة وأكسدة الغليسرألدهيد 3-فوسفات.
- ثالثاً اللاكتات يعاد تدويرها ضمن الكبد لتصنيع الغلوكوز ولن نخسرها.

ملاحظات حول تحلل السكر ضمن بيئة لا هوائية

- اللاكتات المتحررة إلى الدم تذهب إلى الكبد الذي يعيد تصنيع الغلوكوز بدءاً منها.
- ارتفاع تركيز اللاكتات ضمن العضلات عند الإجهاد وتناقص الـ PH هو السبب في التشنج العضلي والتعب.
- ارتفاع اللاكتات في الدم الكبير يسبب تغير في PH الدم ويسبب حمض لبنى.
- الكريات الحمر مجبرة على تحلل السكر بهذه الطريقة لأنها لا تحوي أجسام كوندرية المكان التي تجري فيه حلقة كريبس.
- عند حدوث احتشاء قلبي أو صمة رئوية أو نزوف، ينقطع الأوكسجين عن بعض الخلايا لذلك تتجه للسبيل اللاهوائي من أجل الاستمرار على قيد الحياة وإنتاج الطاقة وهذا يؤدي لزيادة كمية اللاكتات المتشكلة وقد يؤدي لحمض لبنى.

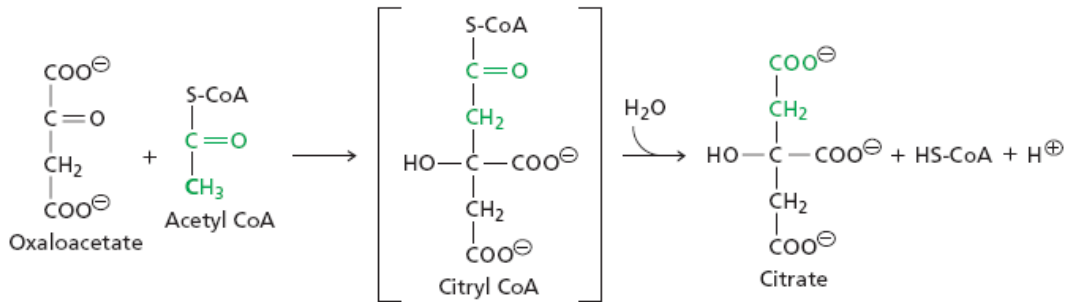
مراحل حلقة كريبس:



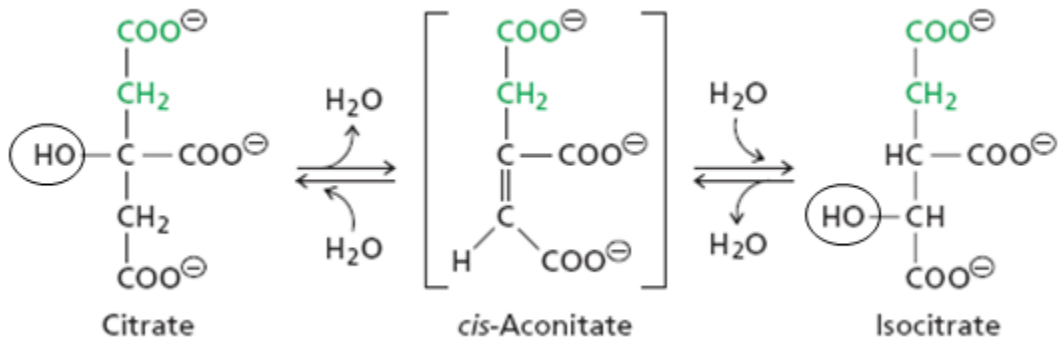
تبدأ حلقة كريبس باتحاد أستيل كو إنزيم A مع حمض الأوكسالوأستيك، وهو منتج نهائي للدورة نفسها، ويتشكل حمض السيتريك (ثلاثي الكربوكسيل). يعاد تنظيم جزيئات حمض السيتريك لينتج حمض الإيزوسيتريك (ثلاثي الكربوكسيل) الذي يمر عبر سلسلة من المراحل ليشكل خلالها ستة حموض وسيطية (ثنائية الكربوكسيل)، وهي ألفا - كيتوغلوتاريك، سكسينيل كو إنزيم A، والسكسينيك، والفوماريك، والماليك وأخيراً الأوكسالوأستيك، ومن ثمَّ يُصبح حمض الأوكسالوأستيك جاهزاً للاتحاد مع أستيل كو إنزيم A لبدء دورة أخرى.

مراحل حلقة كريبس

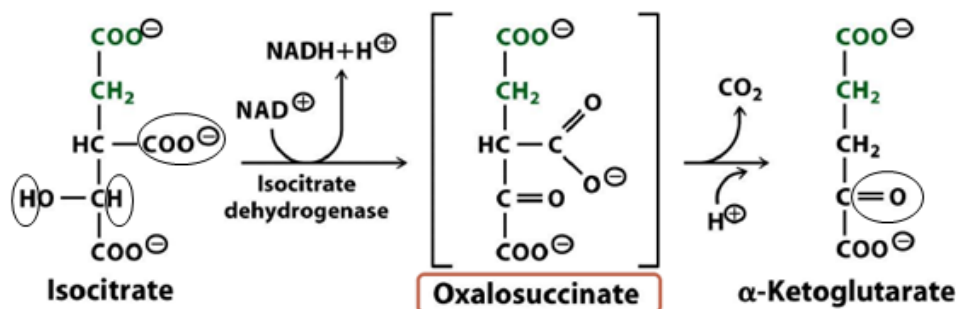
1- تفاعل تكاثف بين حمض أوكسالوأسيتيك (4C) و أستيل كو A (2C) ليعطي السترات (6C) بوجود إنزيم سترات سنتاز، وتترافق مع خروج HS-CoA.



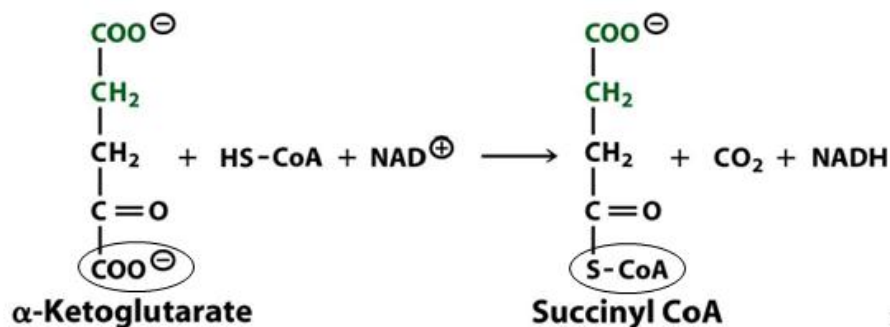
2- يعاد ترتيب السترات عبر نزع الماء بالبدء (بلمهة) لتشكيل *cis*-Aconitate ثم إضافة الماء (إماهة) لتشكيل إيزوسترات.



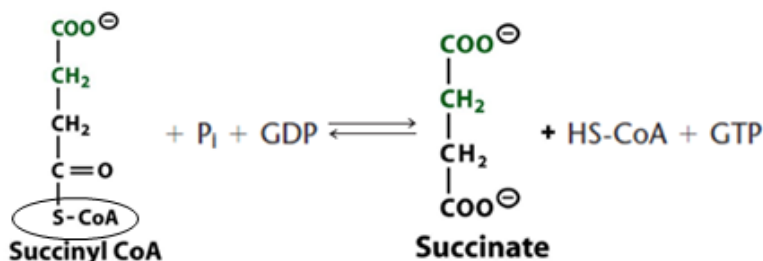
3- يتم عملية نزع الكربوكسيل CO_2 بالإضافة إلى أكسدة ونزع H وهو ما يسمى بنزع الكربوكسيل التأكسدي للإيزوسترات (6C) ليتشكل الحمض الكيتوني ألفا-كيتوغلوتارات (5C) مع تشكيل جزيئة NADH بوجود إنزيم إيزوسترات دي هيدروجيناز وهو أول تفاعل منتج لـ NADH ضمن حلقة كريبس.



4- يتم عملية نزع الكربوكسيل CO_2 (نزع الكربوكسيل التأكسدي) لألفا-كيتوغلوتارات (5C) ليتشكل سوكسينيل كو A (4C) مع تشكيل جزيئة NADH بوجود إنزيم ألفا-كيتوغلوتارات دي هيدروجيناز، يتم ذلك بتوسط HS-CoA . يحتاج هذا الإنزيم نفس متممات إنزيم بيروفات دي هيدروجيناز وهي: تيامين "B1" و NAD و FAD وحمض الشحماني المؤكسد و HsCo A .

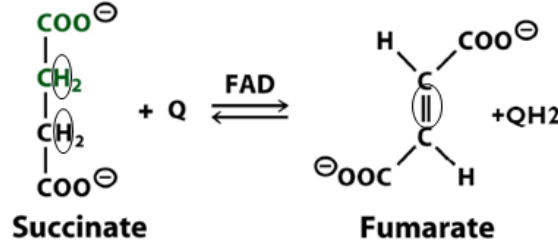


5- يتحول سوكسينيل كو A إلى السوكسينات بخروج HS-CoA بوجود إنزيم سوكسينيل كو A سنتاز وينتج عن التفاعل طاقة على شكل جزيئة GTP (تفاعل عكوس)، وهي المرحلة الوحيدة التي تتولد فيها فوسفات عالية الطاقة مباشرة من الحلقة والذي يتحول لاحقا إلى ATP . "سمي الإنزيم سوكسينيل كو A سنتاز لأن التفاعل عكوس"

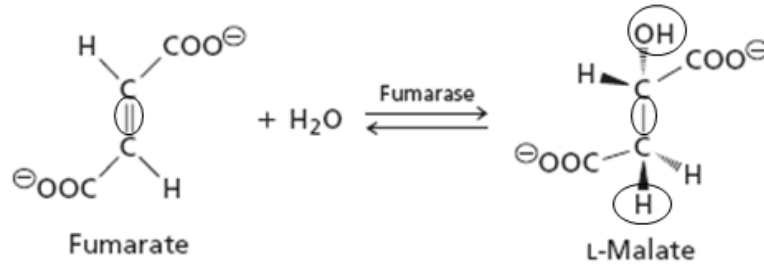


6- تفاعل أكسدة ونزع H لتتحول السوكسينات إلى فومارات بوجود إنزيم سوكسينات دي هيدروجيناز ويتشكل جزيء

FADH₂

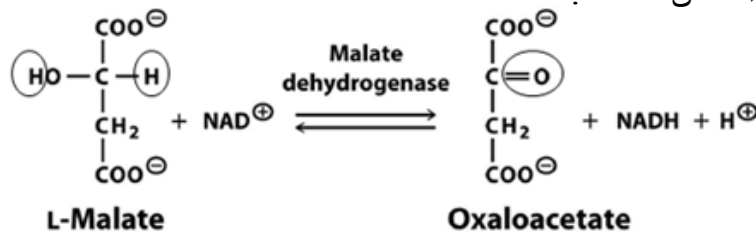


7- تفاعل إمالة بدخول جزيء ماء يحول الفومارات إلى مالات بوجود إنزيم فوماراز (فومارات هيدراتاز).



8- تفاعل أكسدة ونزع H تتحول المالات إلى أوكسالوأسيتات بوجود إنزيم مالات دي هيدروجيناز ويتشكل جزيء

NADH "وهو ثالث جزيء ضمن الحلقة".



ملاحظات حول حلقة كريبس

➤ نلخص تفاعلات الحلقة كالتالي:

- ✓ تفاعل اندماج ليتشكل مركب سترات 6C
- ✓ إعادة ترتيب لينتج الإيزوسترat 6C
- ✓ نزع كربوكسيل تأكسدي 1 ليتشكل مركب كيتوني ألفا كيتوغلوتارات 5C
- ✓ نزع كربوكسيل تأكسدي 2 لينتج مركب سوكسينيل 4C مع إضافة Co-A
- ✓ نزع Co-A لينتج سوكسينات 4C
- ✓ أكسدة 1 لينتج فومارات 4C
- ✓ حلمهة لينتج مالات 4C
- ✓ أكسدة 2 ليتشكل مركب كيتوني أوكسالوأسيتات 4C.

- تبدأ الحلقة بالأوكسالوأسيتات وتنتهي به لذلك لا يتم استنزاف الأوكسالوأسيتات ولذلك سميت بحلقة.
- جميع التفاعلات عكوسة عدا التفاعلات رقم 1-3-4 (تشكيل سترات – ألفا كيتوغلوتارات – سوكسينيل كو A).
- الكربون المتحرر على شكل CO_2 في الخطوتين 3-4 هو من ذرات كربون الأوكسالوأسيتات وليس من ذرات أستيل كو A.

ملخص تفاعلات حلقة كريبس مع الميزان الطاقي

Table 13.1 The enzymatic reactions of the citric acid cycle

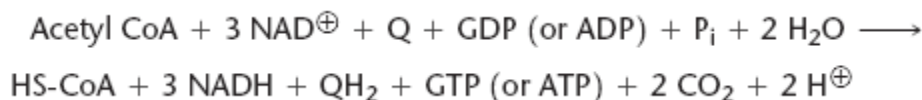
Reaction	Enzyme
1. Acetyl CoA + Oxaloacetate + $H_2O \longrightarrow$ Citrate + HS-CoA + H^+	Citrate synthase
2. Citrate \rightleftharpoons Isocitrate	Aconitase (Aconitate hydratase)
3. Isocitrate + $NAD^+ \longrightarrow$ α -Ketoglutarate + NADH + CO_2	Isocitrate dehydrogenase
4. α -Ketoglutarate + HS-CoA + $NAD^+ \longrightarrow$ Succinyl CoA + NADH + CO_2	α -Ketoglutarate dehydrogenase complex
5. Succinyl CoA + GDP (or ADP) + $P_i \rightleftharpoons$ Succinate + GTP(or ATP) + HS-CoA	Succinyl-CoA synthetase
6. Succinate + Q \rightleftharpoons Fumarate + QH_2	Succinate dehydrogenase complex
7. Fumarate + $H_2O \rightleftharpoons$ L-Malate	Fumarase (Fumarate hydratase)
8. L-Malate + $NAD^+ \rightleftharpoons$ Oxaloacetate + NADH + H^+	Malate dehydrogenase
Net equation:	
$Acetyl\ CoA + 3\ NAD^+ + Q + GDP\ (or\ ADP) + P_i + 2\ H_2O \longrightarrow HS-CoA + 3\ NADH + QH_2 + GTP\ (or\ ATP) + 2\ CO_2 + 2\ H^+$	

- كسبنا 1 جزيئة GTP من التفاعل رقم 5.
- كسبنا 3 جزيئة NADH من التفاعلات رقم 3-4-8 وعلى اعتبار ان كل جزيئة NADH تعطي 3 ATP فإن هذا يعني تشكل 9 جزيئة ATP.
- كسبنا 1 جزيئة FADH من التفاعل رقم 6 وعلى اعتبار ان كل جزيئة FADH تعطي 2 ATP فإن هذا يعني تشكل 2 جزيئة ATP.
- "يتم إرجاع ($NADH-FADH_2$) في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا خلال السلسلة التنفسية لتتشكل 3 روابط فوسفات عالية الطاقة لكل جزيء NADH وذلك بتحويل ADP إلى ATP بالفسفرة التأكسدية، وتشكل رابطتين فوسفات عالية الطاقة لكل جزيء $FADH_2$ ".
- وكما نعلم أن كل جزيئة غلوكوز تعطي جزيئتي بيروفيك لذا نضرب جميع القيم السابقة بـ 2.

إذن تكون الطاقة المخزنة من تفاعلات حلقة كريبس:

$$(1\ ATP + 9\ ATP + 2\ ATP) \times 2 = 24\ ATP$$

والمخلص كالتالي:



الميزان الطاقي لعملية احتراق الغلوكوز الكاملة

بيئة هوائية

- 8 جزيئة ATP من تفاعل تحلل السكر.
- 6 جزيئة ATP من تفاعل تحول البيروفات لأسيثيل كو إنزيم A.
- 24 جزيئة ATP من تفاعلات حلقة كريبس.
- بالمحصلة يكون المكسب من عملية الاحتراق الكاملة للغلوكوز 38 جزيئة ATP.

بيئة غير هوائية

- 2 جزيئة ATP فقط من تفاعل تحلل السكر ومن ثم التحول للاكتات.

أهمية الفيتامينات ضمن حلقة كريبس

تلعب فيتامينات B بشكل خاص دورا كبيرا في حلقة حمض الليمون.

- **تيامين B1:** عامل تميم إنزيمي لإنزيم ألفا كيتوغلوتارات دي هيدروجيناز.
- **ريبوفلافين B2:** يدخل في تركيب جزيء FAD "فلافين أدينين دي نكليوتيد" الذي يدخل كوسيط ضمن حلقة كريبس في تفاعل إنزيم سوكسينات دي هيدروجيناز ، وعامل تميم إنزيمي لإنزيم ألفا كيتوغلوتارات دي هيدروجيناز.
- "فلافين أحادي النكليوتيد FMN = ريبوفلافين 5-فوسفات"
- **نياسين أو حمض نيكوتينيك B3:** يدخل في تركيب جزيء NAD "نيكوتيناميد أدينين دي نكليوتيد" الذي يدخل كوسيط ضمن حلقة كريبس لإنزيمات إيزوسيترات دي هيدروجيناز وألفا كيتوغلوتارات دي هيدروجيناز ومالات دي هيدروجيناز .
- **حمض البانتوثينيك B5:** يدخل كجزء من Hs Co-A، الذي يدخل كمرافق في أستيل كو -A وسوكسينيل كو -A.

اصطناع الغليكوجين وتحلله

إن وجود مصدر ثابت لسكر الدم هو أحد المتطلبات الأساسية للحياة لدى الإنسان.

لسكر الدم ثلاثة مصادر: الغذاء، تدرك الغليكوجين، واستحداث السكر.

الوارد الغذائي لا يمكن الاعتماد عليه كمصدر دائم للسكر، في حين إن استحداث السكر هو مصدر ثابت لكنه بطيء وقد لا يتناسب مع الاستجابة السريعة لمعاكسة هبوط السكر، لذا طور الجسم آلية لاختزان الجلوكوز وهي الغليكوجين **تؤمن حاجة الجسم من الجلوكوز بشكل سريع**.

إذن الغليكوجين هو الشكل المختزن للجلوكوز لدى الإنسان حيث يستخدم في مراقبة مستويات سكر الدم إما عبر اصطناع الغليكوجين أو عبر تحلله.

يصطنع الغليكوجين في **الكبد والعضلات** بشكل أساسي، حيث يشكل 5-8% من كتلة الكبد و 1-3% من كتلة العضلات، ويتوزع حوالي 80% في العضلات و 20% بالكبد، وتتواجد أنزيماته في الهيولى.

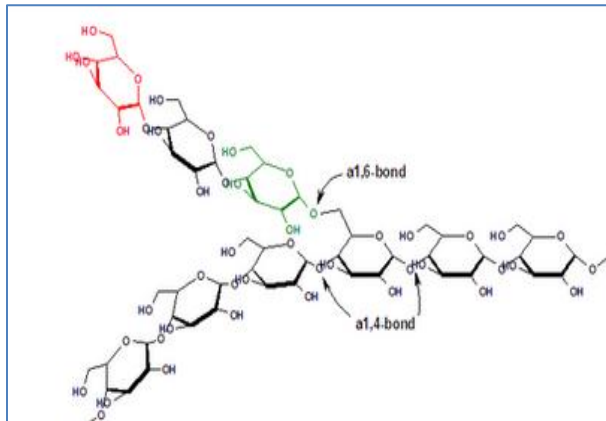
يتواجد الغليكوجين على شكل **جزيء مترسب عالي الوزن الجزيئي**، يمكن من اختزان كميات كبيرة من الجلوكوز دون تبدل واضح في الضغط الحلوي داخل الخلايا، (وإلا كان سيسحب الماء لداخل الخلايا).

عند تناول وجبة غنية بالسكريات، يتم اصطناع الغليكوجين منها ضمن الكبد والعضلات وتخزينها، أما في حال الوصول لدرجة الإشباع بالغليكوجين، يتم تحول الجلوكوز الإضافي إلى حموض دسمة.

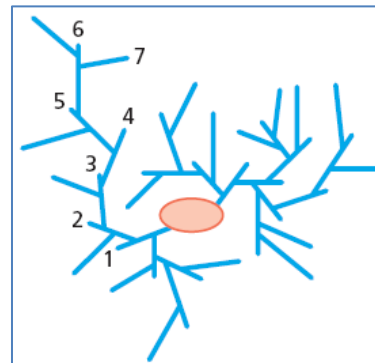
أما في حال الصيام فإن الكبد يحلل الغليكوجين لضبط مستويات سكر الدم أولاً وتأمين حاجة الخلايا من الطاقة ثانياً وخاصة الدماغ، وبعد حوالي 18 ساعة يشارف غليكوجين الكبد على النضوب، ويبحث الجسم عن مصادر أخرى للطاقة مثل الحموض الدسمة.

أما **غليكوجين العضلات فهو يستخدم لحاجة العضلات فقط** وتأمين الطاقة فيها، أي لخدمة نفسها، وليس كما غليكوجين الكبد مسخر لخدمة الجسم بأكمله (لا تمتلك العضلات إنزيم جلوكوز 6-فوسفاتاز اللازم لتشكيل الجلوكوز الحر بدءاً من الجلوكوز 6-فوسفات الناتج عن تحلل الغليكوجين، وبالتالي الجلوكوز فيها لا يستطيع الخروج خارج الخلايا العضلية على عكس الكبد الذي يملك هذا الإنزيم).

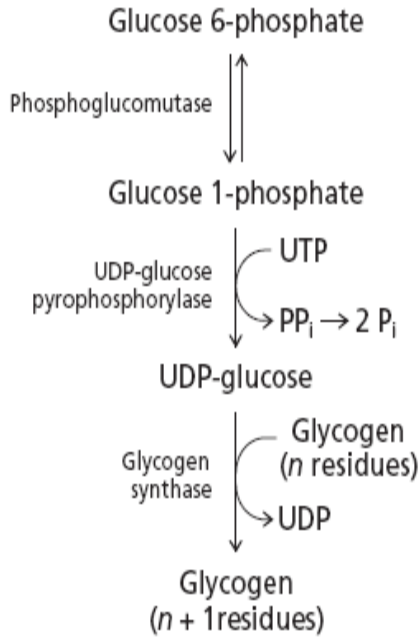
الغليكوجين بوليمر متعدد الوحدات، يشكل الجلوكوز وحدة البناء الأساسية في هذا الجزيء وترتبط كل وحدة جلوكوز مع الوحدة التي تليها بروابط من نوع $\alpha(1,4)$ ، في حين تتكون التفرعات من روابط $\alpha(1,6)$ وتكون التفرعات عند كل 8-12 جزيئة جلوكوز.



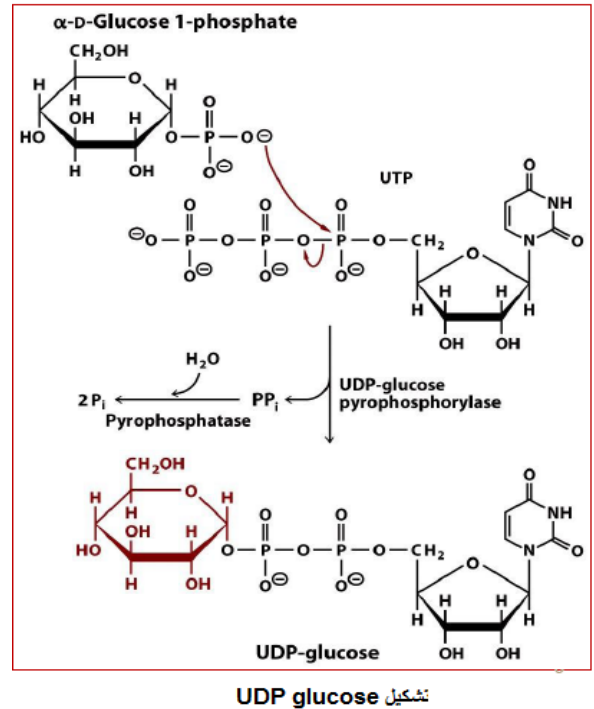
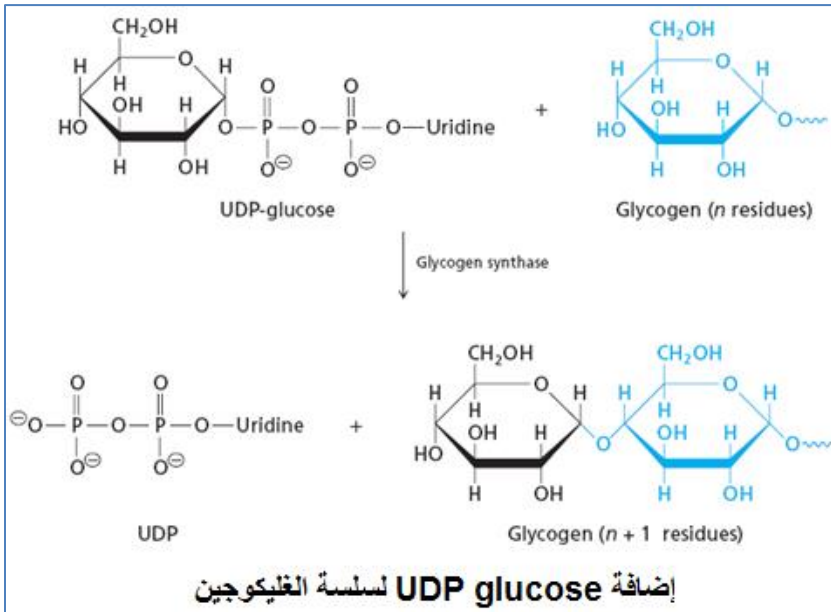
10



Glycogenesis اصطناع الغليكوجين

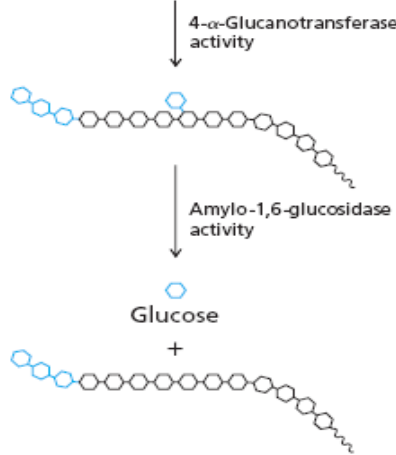
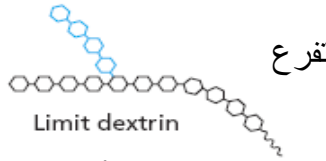
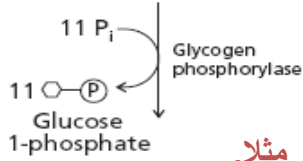
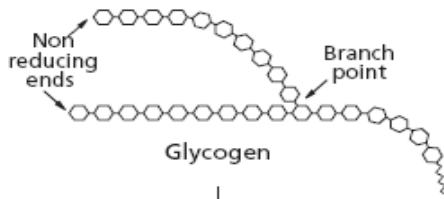


- بالبداية يفسفر الجلوكوز إلى جلوكوز 6-فوسفات بإنزيم جلوكوكيناز.
- يتم تحويل الجلوكوز 6-فوسفات إلى جلوكوز 1-فوسفات عبر إنزيم فسفو جلوكوموتاز Phosphoglucomutase.
- الآن يجب تفعيل ذرة الجلوكوز ويتم ذلك بمساعدة جزيء UTP (يوريديل تري فوسفات)، حيث يرتبط UMP (يوريديل أحادي فوسفات) مع ذرة الفوسفات على جزيء الجلوكوز لتشكل UDP-glucose مع تحرير بيروفوسفات "ثنائي فوسفات" (PP_i).
- الآن أصبح الجلوكوز جاهزاً لإضافته لجزيء الغليكوجين المتشكل مسبقاً حيث يتدخل إنزيم غليكوجين سنتاز Glycogen Synthase والذي يضيف UDP-glucose إلى سلسلة الغليكوجين التي تكون في طور النمو برابط α (1,4) مع تحرر UDP.



- من أجل تشكيل التفرع يأتي إنزيم محدث التفرع branching enzyme بنقل سلسلة من جزيئات الجلوكوز لربطها بأقرب سلسلة برابطة α (1,6) ليشكل نقطة تفرع.

Glycogenolysis تحلل الغليكوجين



• كما ذكرنا تحلل غليكوجين الكبد لتغذية كامل الجسم، أما غليكوجين العضلات لأجل تغذيتها فقط.

• يبدأ تحلل الغليكوجين بفعل إنزيم غليكوجين فسفوريلاز فتنتج عن ذلك جزيئات غلوكوز 1-فوسفات حرة.

تذكرة: الفوسفوريلاز سمي بهذا الاسم بسبب استخدام حمض الفوسفور لتحطيم الرابطة بين جزيئات الغلوكوز، وليس عبر حلمهة وإضافة الماء كما الأميلاز مثلاً.

• يستمر عمل غليكوجين فسفوريلاز حتى قبل 4 جزيئات غلوكوز من نقطة التفرع ثم يقف (يسمى الجزيء عندها دكسترين أي دون إزالة نقط التفرع).

• يتدخل هنا إنزيم Glucan transferase الذي ينقل 3 جزيئات من منطقة التفرع ليربطهم مع السلسلة المستقيمة، وهكذا يبقى جزيء واحد في منطقة التفرع يرتبط مع السلسلة المستقيمة برابطة $\alpha(1,6)$.

• يأتي دور إنزيم Amyl- 1,6-glucosidase الذي يحرر الغلوكوز الوحيد في نقطة التفرع عبر إضافة جزيئة ماء "حلمهة"، وهكذا يتبقى لدينا فقط سلسلة مستقيمة، ليتابع غليكوجين فسفوريلاز عمله وهكذا.

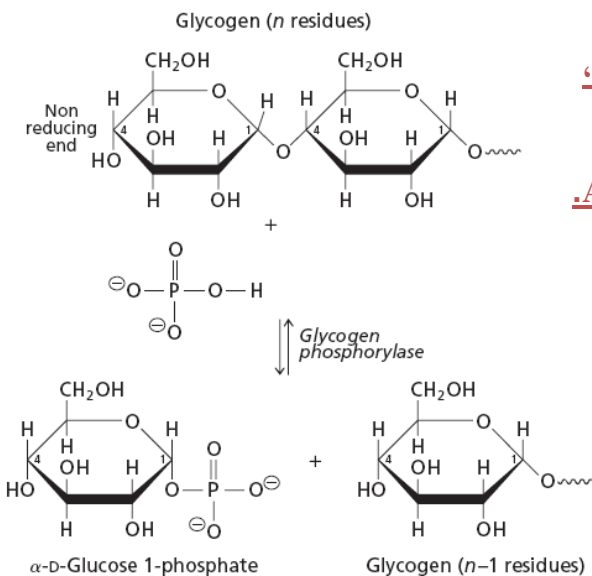
• بالنسبة لجزيئات غلوكوز 1-فوسفات فإنها تتحول لـ غلوكوز 6-فوسفات عبر إنزيم فسفوغلوكوموتاز Phosphoglucomutase الذي ممكن أن يدخل بطريق تحلل السكر.

• يسمى إنزيمي (Amyl- 1,6-glucosidase + Glucan transferase) بالإنزيم مزيل التفرع Debranching enzyme.

ملاحظة : إن الغلوكوز الناتج من تحلل الغليكوجين يحوي ذرة فوسفات،

لذا فإن تحلل هذا السكر يزيد كسب الطاقة بجزيئة ATP لتصبح

الطاقة الناتجة عن تحلل السكر 9 جزيئة ATP بدلاً من 8 جزيئة ATP.



تنظيم اصطناع الغليكوجين وتحلله

يتم ذلك تحت إشراف هرمونات الغلوكاكون والإبينفرين (أدرينالين) والأنسولين وذلك عبر التحكم بإنزيمي غليكوجين سنتاز و غليكوجين فسفوريلاز.

تذكرة: الغلوكاكون (بنكرياس) والإبينفرين (لب الكظر) تزيد مستوى سكر الدم أما الأنسولين (بنكرياس) يرفع سكر الدم، وافرازها يعتمد على مستوى سكر الدم.

بالنسبة لإنزيم غليكوجين فسفوريلاز فإنه يتواجد على شكل فعال a أو غير نشط b.

- إن فسفرة غليكوجين فسفوريلاز تحوله من الشكل b غير الفعال إلى الشكل الفعال a.
- تقوم هرمونات الغلوكاكون والإبينفرين بتفعيل إنزيم أدينيل سيكلاز والذي يحول ATP إلى cAMP.
- يفعل cAMP إنزيم بروتين كيناز، والذي يفعل إنزيم فسفوريلاز كيناز.
- يفسفر إنزيم فسفوريلاز كيناز إنزيم الغليكوجين فسفوريلاز ويحوّله للشكل الفعال، وبالتالي لصالح تحلل الغليكوجين ورفع مستوى سكر الدم، لذا تتفعل هذه الهرمونات عند انخفاض مستوى سكر الدم.
- يقوم الأنسولين بمعاكسة تفعيل الغليكوجين فسفوريلاز من قبل الغلوكاكون والإبينفرين وذلك عبر تفعيل إنزيم فسفو دي إستراز الذي يخرب cAMP المتشكل بالإضافة لتفعيل إنزيم فسفوبروتين فسفاتاز الذي يزيل ذرات الفوسفات المضافة من الكيناز، وبالتالي معاكسة خطوات تفعيل الغليكوجين فسفوريلاز، وهذا لصالح خفض سكر الدم.

بالنسبة لإنزيم غليكوجين سنتاز فإنه يتواجد على شكل فعال a أو غير نشط b.

- إن فسفرة غليكوجين سنتاز تحوله إلى الشكل غير الفعال b.
- كما ذكرنا آنفاً فإن هرمونات الغلوكاكون والإبينفرين تفعل إنزيم بروتين كيناز الذي يفسفر غليكوجين سنتاز ويحوّله للشكل غير الفعال، أي لصالح تثبيط اصطناع الغليكوجين وزيادة قيم سكر الدم.
- يعاكس الأنسولين هذه التأثيرات عبر معاكسة تفعيل البروتين كيناز (كما ذكر آنفاً) وبالتالي معاكسة تثبيط غليكوجين سنتاز، وهذا لصالح تصنيع الغليكوجين وخفض سكر الدم.

