

الطاقة الحيوية و الاستقلاب ودورة حمض الليمون

1. الطاقة الحيوية (الترموديناميك الكيميائي الحيوي):

هو دراسة تغيرات الطاقة المرافقة للتفاعلات الحيوية.

يمكن لبعض الجمل اللاحيوية أن تستعمل الطاقة الحرارية للقيام بعملها، أما الجمل الحيوية فهي بشكل أساسي متعادلة الحرارة لذلك فهي تستخدم الطاقة الكيميائية لإجراء التفاعلات الحيوية.

2. الأهمية الحيوية الطبية Biomedical Importance :

لا بد من توافر وقود ليزود العضوية بالطاقة اللازمة لاستمرارها بالقيام بوظائفها الطبيعية. تعد طريقة حصول العضوية على الطاقة انطلاقا من الطعام ضرورية لفهم عمليات التغذية و الاستقلاب حيث تخضع المواد الغذائية التي يتناولها الإنسان إلى مجموعة عمليات و تحولات ندعوها بالاستقلاب نحصل منها على الطاقة و تخزينها و تأمين الركائز لاصطناع مركبات الجسم. يحدث الموت بسبب الجوع عندما تستنفذ مخازن الطاقة، كما أن هنالك أنماط من سوء التغذية تترافق مع خلل توازن الطاقة.

يتم تنظيم معدل الطاقة المتحررة و الذي يقاس بمعدل الاستقلاب من خلال تأثير الهرمونات الدرقية ومنه فإن اضطراب وظائف هذه الهرمونات يسبب العديد من الأمراض، ويؤدي التخزين الزائد للطاقة الفائضة إلى البدانة.

3. اقتران التفاعلات الحيوية Coupling of biological Processes

يقصد باقتران التفاعلات الحيوية أن التفاعلات الآخذة للطاقة تجري بالاقتران مع التفاعلات المعطية للطاقة، حيث أن التفاعلات الحيوية مثل تفاعلات الاصطناع و النقل العضلي و نقل السيالة العصبية، و تفاعلات النقل الفعال تحصل على الطاقة اللازمة لحدوثها خلال الارتباط الكيميائي أو اقتوان بتفاعلات الأكسدة و الإرجاع. وبالتالي نميز نوعين من تفاعلات الاستقلاب:

- 1- التقويض (الهدم) Catabolism: وهي عبارة عن تفاعلات مطلقة للطاقة ناتجة عن عمليات أكسدة المواد الغذائية
- 2- البناء Anabolism: وهي تفاعلات اصطناع مركبات الجسم المختلفة اعتبارا من نواتج الهدم و هي تفاعلات ماصه للطاقة.

4. مراحل تشكل الطاقة: وتشمل على ثلاث مراحل

- a) الهضم و الامتصاص: تتحول المركبات إلى وحداتها الأساسية . لا يتم الحصول في هذه المرحلة على أي طاقة. يبدأ من الفم بتناول الطعام و ينتهي بامتصاص المركبات البسيطة في الأمعاء و انتقالها إلى خلية الهدف
- البروتينات ← حموض أمينية
 - الشحوم ← غليسرول و حموض دسمة
 - سكريات متعددة ← سكريات أحادية

(b) تتحول الوحدات الرئيسية إلى مركبات الطاقة الرئيسية:

- تحلل السكر ————— البيروفات + طاقة (مكافئات مرجعة)

و تتحول بعد ذلك البيروفات إلى أستيل التميم أ و طاقة (مكافئات مرجعة)

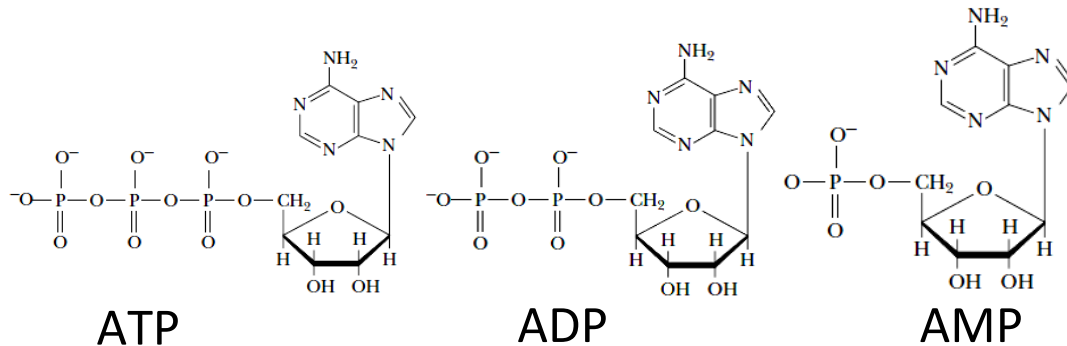
- نقل و نزع أمين الحموض الأمينية ————— تتحول هياكلها إلى مركبات الطاقة الرئيسية

- أكسدة الحموض الدسمة ————— أستيل التميم أ + طاقة (مكافئات مرجعة)

(c) أكسدة أستيل التميم أ Acetyl Co A: ينتج عن أكسدة أستيل التميم أ بوجود مجموعة من الإنزيمات ،التي تشكل مع بعضها دوره حمض الليمون Tricarboxylic acid cycle ، مكافئات مرجعة ($NADH$, $FADH_2$, GTP). تعاد أكسدة التمام السابقة بالسلسلة التنفسية حيث يتم نقل المكافئات المرجعة إلى الأوكسجين الجزيئي ليتشكل بالنهاية الماء، يقترن بعملية نقل الالكترونات إنتاج الطاقة و ذلك باصطناع ال ATP (الذي يعد الحامل الأساسي في البدن) في المتقدرات (الفسفرة التأكسدية).
ملاحظة : الفائض من الطاقه يساهم في الحفاظ على درجة حرارة الجسم

5. دور المركبات الفوسفات عالية الطاقة:

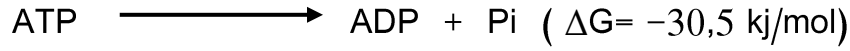
من أجل الحفاظ على العمليات الحيوية، يجب أن تملك كافة العضويات الحيوية في وسطها المحيط مصدر للطاقة . يعمل ATP خلال تفاعلاته في الخلية كمعقد مع شوارد Mg^{+2} حيث يلعب ال ATP دوراً أساساً في التقاط و نقل الطاقة الحرة من التفاعلات الناشرة للطاقة إلى تفاعلات الآخذة للطاقة.
اقترح العالم ليبمان استعمال الرمز $\textcircled{P}$ للإشارة إلى وجود مركبات الفوسفات عالية الطاقة . ينتج لدى انتقال المجموعة المرتبطة بهذا الربط إلى مستقبله المناسب انتقال أكبر كمية من الطاقة الحرة. يمتلك ال ATP مجموعتي فوسفات عالية الطاقة، و يمتلك ال ADP مجموعة فوسفات عالية الطاقة واحدة بينما لا يمتلك ال AMP أية مجموعة فوسفاتية عالية الطاقة لأن الرابط بين مجموعة الفوسفات و السكر هو رابط استري فوسفوري عادي.



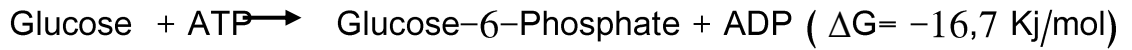
يسمح مركب ATP باقتران التفاعلات غير المفضلة ترموديناميكياً بأخرى مفضلة وكمثال على مثل هذه التفاعلات نذكر التفاعل الأول في طريق تحلل الغلوكوز هو فسفرة الغلوكوز إلى غلوكوز - 6- فوسفات و هو تفاعل آخذ للطاقة و لا يمكن أن يحدث تحت شروط الفيزيولوجية الطبيعية.



وحتى يتم هذا التفاعل يجب أن يقترن مع تفاعل آخر معطي للطاقة أكبر من الطاقة اللازمة لفسفرة الجلوكوز ومثل هذا التفاعل هو حلمهة مجموعة الفوسفات الطرفية من الـ ATP



عندما يقترن التفاعلان السابقان بواسطة إنزيم هيكسوكيناز يمكن لفسفرة الجلوكوز أن تجري بتفاعل معطي للطاقة بشدة



نلاحظ أن الطاقة الحرة المعيارية الناتجة عن حلمهة الـ ATP تقدر بـ 30,5 KJ/mol لكل من مجموعة من مجموعتي الفوسفات النهائيين. إن القيمة الوسطية للطاقة الحرة لحلمهة الـ ATP تتصف بدلالة حيوية هامة مقترنة مع مركبات الفوسفات العضوية الأخرى. يبين الجدول التالي قيم الطاقة الحرة المعيارية لحلمهة العديد من المركبات الفوسفات الحيوية الهامة.

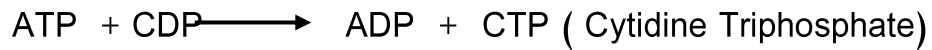
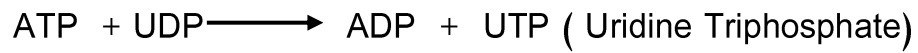
Compound	$\Delta G^{\circ'} \text{ (kJ} \cdot \text{mol}^{-1}\text{)}$
Phosphoenolpyruvate	-61.9
1,3-Bisphosphoglycerate	-49.4
ATP $\rightarrow$ AMP + PP _i	-45.6
Phosphocreatine	-43.1
ATP $\rightarrow$ ADP + P _i	-30.5
Glucose-1-phosphate	-20.9
PP _i $\rightarrow$ 2 P _i	-19.2
Glucose-6-phosphate	-13.8
Glycerol-3-phosphate	-9.2

نظراً لموقع الـ ATP في وسط قائمة الطاقة الحرة المعيارية يمكن أن تقسم القائمة إلى مجموعتين:

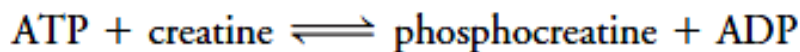
المجموعة الأولى: المركبات عالية الطاقة بما فيها الـ ATP عادة تكون بلا ماءات Anhydrides (مثل 3,1-ثنائي فوسفو غليسيرات) أو بشكل اينول فوسفات (فوسفو اينول بيروفات) أو بشكل غوانيديين (كرياتين فوسفات، أرجينين فوسفات).

المجموعة الثانية: المركبات ذات الطاقة الفوسفاتية المنخفضة والممتلئة باسترات الفوسفات الموجودة كمركبات وسطية في تحلل الجلوكوز وهي تملك قيمة للطاقة الحرة أصغر من تلك الخاصة بالـ ATP. و ينتمي إلى تلك الفئة غلوكوز-6- فوسفات، غلوكوز-1- فوسفات ، الغليسرول-6- فوسفات ، بيروفوسفات، ADP ، AMP .

يمكن للنيكليوزيدات ثلاثية الفوسفات المماثلة للـ ATP و المحتوية على أساس آخر غير الأدينين أن تصطنع انطلاقاً من نيكليوزيداتها ثنائية الفوسفات و ذلك بوجود إنزيم نيوكليوزيد ثنائي الفوسفات كيناز و تلعب كل من هذه المركبات ثلاثية الفوسفات دوراً هاماً في عمليات الفسفرة داخل الخلية.



هنالك مجموعة أخرى من المعقدات تلعب دوراً في تخزين الفوسفات عالية الطاقة و هي تتضمن الكرياتين فوسفات التي تتشكل في العضلات الهيكلية و القلب و النطاف و الدماغ و كذلك الأرجنين فوسفات المتشكلة في عضلات اللاقاريات. تحت الظروف الفيزيولوجية الطبيعية و في وقت الراحة يسمح الكرياتين فوسفات لتراكيز الـ ATP أن تبقى ثابتة في العضلات غير أن هذا الـ ATP يستهلك بسرعة كمصدر للطاقة خلال عملية التقلص العضلي. ومن جهة أخرى عندما يصبح تركيز الـ ATP عالياً (تكون النسبة ATP/ ADP عالية) فإن الكرياتين فوسفات يتشكل و يلعب دور مخزن لمجموعة الفوسفات عالية الطاقة. لقد تم وصف و دراسة ما يدعى بناقل الكرياتين فوسفات في العضلة و تبين أنه عبارة عن آلية تقوم بنقل الفوسفات عالي الطاقة من المتقدرات إلى الغمد الليف العضلي، كما تقوم بدور دائرة للفوسفات عالي الطاقة في عضلة القلب و هي دائرة ذات أهمية بالغة في تأمين الحماية الفورية من تأثيرات احتشاء العضلة القلبية.



6. الأكسدة الحيوية Biologic Oxidation:

تتضمن تفاعلات و عمليات الهدم على عدد من تفاعلات الأكسدة و الإرجاع التي تنتقل فيها الإلكترونات من مركب إلى آخر.

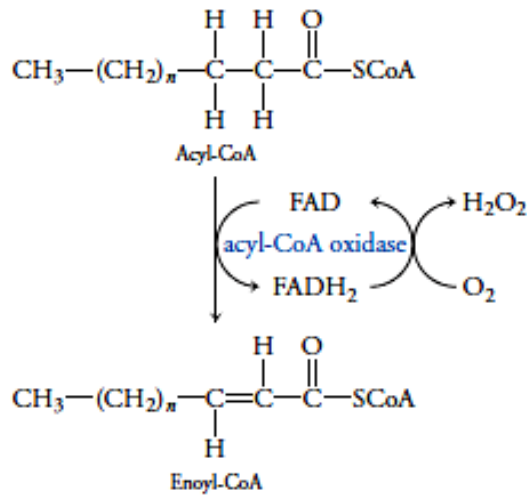
تعرف الأكسدة : بأنها عملية نزع الإلكترونات (نزع الهيدرجين، تثبيت الأوكسجين)، كما يعرف الإرجاع بأنه عملية اكتساب الإلكترونات (تثبيت الهيدرجين ، نزع الأوكسجين) و كذلك يكون تفاعلي الأكسدة و الإرجاع متلازمين.

في الأكسدة الهوائية لا تتم أكسدة مركبات الوقود مباشرة بالأوكسجين الجزيئي لأنه يحرر مقدار كبير من الطاقة مما يؤدي إلى تلف الخلية الحية، لذلك تلجأ الخلايا إلى عملية المناقلة الإلكترونية لتجزئه الطاقة المحمولة بوساطة المكافئات المرجعة إلى عدة مراحل. حيث تبدأ بنقل هذه المكافئات المرجعة إلى ثلاث تائم متخصصة و هي NADP^+ ,

NAD^+ , FAD

تصنف الإنزيمات التي تشترك بعمليات الأكسدة و الإرجاع :

أ- إنزيمات الأوكسيداز **Oxidase**: وهي تحفز عملية نزع الهيدروجين من الركيزة بواسطة الأوكسجين و ينتج الماء أو فوق أوكسيد الهيدروجين (الماء الأوكسجيني)



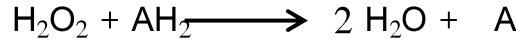
أهمها:

- الفلافوبروتينات تحوي الانزيمات الفلافوبروتينات على زمرة ضميمية FMN, FAD مرتبطة معها ارتباط لا تكافؤي
- السيتوكروم أوكسيداز: هو بروتين هيمي موجود في العديد من الأنسجة يحتوي على زمرة الهيم كزمره ضميمية و زمرة الهيم مشابهة تماما لزمرة الهيم الموجودة في الهيموغلوبين و الميوغلوبين ، ويطلق عليه أيضاً اسم السيتوكروم aa₃ وهو المركب الأخير في السلسلة التنفسية.
- كزانتين أوكسيداز: أحد أنزيمات التي تشارك في استقلاب الأسس البورينية التي تستقلب إلى حمض البول.
- الغلوكوز أوكسيداز: يستخلص من بعض الفطور و يستخدم في معايرة الغلوكوز.
- ب- إنزيمات الديهيدروجيناز dehydrogenase: هي الانزيمات تقوم بنقل الهيدروجين في تفاعلات الأكسدة و الإرجاع من ركيزة لأخرى، و لا تستطيع استعمال الأوكسجين كمستقبل للهيدروجين، كما في:

- انزيمات التحلل السكري اللاهوائي
- الانزيمات المشاركة في السلسلة التنفسية فهي تشارك كحوامل للإلكترونات من الفلافوبروتينات إلى السيتوكروم أوكسيداز، وهي بروتينات هيمية حديدية تتذبذب فيها ذرة الحديد ما بين رقمي الأكسدة Fe⁺² و Fe⁺³ خلال عملية الأكسدة و الإرجاع. يرافق عمل تلك الانزيمات تائم إنزيمية NAD⁺, NADP⁺, FAD, FMN فكل السيتوكرومات هي إنزيمات نازعة للهيدروجين ما عدا السيتوكروم الأوكسيداز، و كذلك السيتوكروم P450 الذي يتواجد في الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية

ج- أنزيمات الهيدروبيروكسيداز ينتمي إلى تلك الفئة انزيمات البيروكسيداز و إنزيمات الكاتالاز

وهي إنزيمات تقوم بحماية الجسم من البيروكسيدات الضارة حيث يؤدي تراكم البيروكسيدات في الخلية إلى توليد الجذور الحرة التي تسبب في تخريب الأنسجة و ربما تؤدي للسرطان. كمثال على تلك الأنزيمات الغلوتاتون بيروكسيداز الذي يحتوي على عنصر السيلينيوم كزمرة ضميمية فهو يقوم بتحطيم الماء الأوكسجيني المتشكل داخل الكرية الحمراء.



أما الكاتالاز فهو بروتين هيمي يحوي على أربع زمر هيمية، يتواجد في الكريات الحمراء و نقي العظام و الأغشية المخاطية و الكلى و الكبد.

كما وجدت الأجسام الصغيرة (البيروكسيزومات وهي غنية بأنزيمات الأوكسيداز و الكاتالاز) في العديد من الأنسجة و منها الكبد.

د- إنزيمات الأوكسجيناز Oxygenase: تدخل تلك الانزيمات في اصطناع و تدرك العديد من المستقلبات أكثر مما تشارك و تخزين الطاقة في الخلية و هي تحفز إدخال الأوكسجين إلى الركيزة ويتم ذلك بمرحلتين:

- ربط الأوكسجين بمركز الفعال للأنزيم
- نقل الرابطة الأوكسجينية إلى الركيزة

و تقسم هذه الإنزيمات إلى قسمين:

1- إنزيمات الأوكسجيناز الأحادية : وهي تدخل ذرة أوكسجين واحدة فقط للركيزة و الأخرى ترجع للماء و من أهمها P450 المتقدري حيث تحفز ضم زمرة الهيدروكسيل إلى المركبات الستيرويدية كما تحفز ضم هذه الزمرة إلى العديد من العقاقير و المواد للتخلص منها (مثل المورفين)

2- إنزيمات الأوكسجيناز الثنائية (أوكسجين ترانسفيراز) تدخل ذرتي الأوكسجين للركيزة ومن تلك الإنزيمات هوموجينيتيسات دي أوكسجيناز.

7. الفسفرة التأكسدية Oxidative Phosphorylation:

و هي العملية التي يتم فيها إنتاج الطاقة على شكل ATP و تتجلى بنقل الإلكترونات من المكافئات المرجعة NADH و FADH_2 الناتجة عن استقلاب المركبات الكيميائية الحيوية (السكريات ، الدسم ، بروتينات) إلى الأوكسجين عبر سلسلة من حوامل الإلكترون. إن المكافئات المرجعة إما أن توجد في مطرق المتقدرات أو السيتوزول وهي تعتبر وقود السلسلة التنفسية .

تتم السلسلة التنفسية في الغشاء الداخلي للمتقدرات حيث لإنتاج الطاقة يجب أن تترافق عملية الأكسدة بعملية الفسفرة

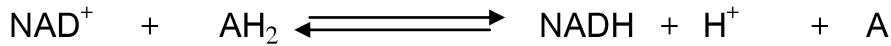
8. سلسلة نقل الإلكترون (ETC) :

هي مجموعة الإنزيمات و النواقل الإلكترونية الموجودة داخل الميتوكوندريا و المرتبة بحسب فرق الكمون الأوكسدة و الإرجاع - اختصاراً ردوكس Redox- المسؤولة عن نقل المكافئات المرجعة من الركائز إلى الأوكسجين الجزيئي.

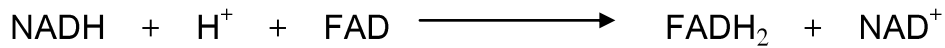
أهم الإنزيمات و النواقل في السلسلة التنفسية:

(1) إنزيمات نازعات الهيدروجين تئاتمها النيكوتين أميد (NAD^+)

يؤكسد ال NAD^+ الركائز وفق المعادلة:



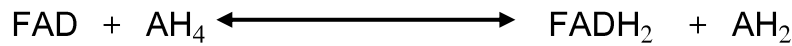
تعاد أكسدة H^+ و $NADH$ بالبروتينات الفلافينية وبذلك يقوم ال NAD^+ بنقل المكافئات المرجعة من الركائز إلى التئاتم الفلافينية



(2) إنزيمات نازعات الهيدروجين تئاتمها FAD أو FMN (الفلافو بروتينات) هي بروتينات تعمل كجسور ارتباط بين إنزيمات و تئاتمها من جهة و بين السيتركروم من جهة أخرى.

ينقل جزيء الفلافين المكافئات المرجعة من مصدرين هما

❖ إما من الركائز مباشرة وفق المعادلة:



❖ أو من تئاتم ال H^+ و $NADH$

وتعاد أكسدتها في السلسلة التنفسية بوساطة التميم اليوبيكينون.

(3) اليوبيكينون (الكوانزيم Q) $Co Q$:

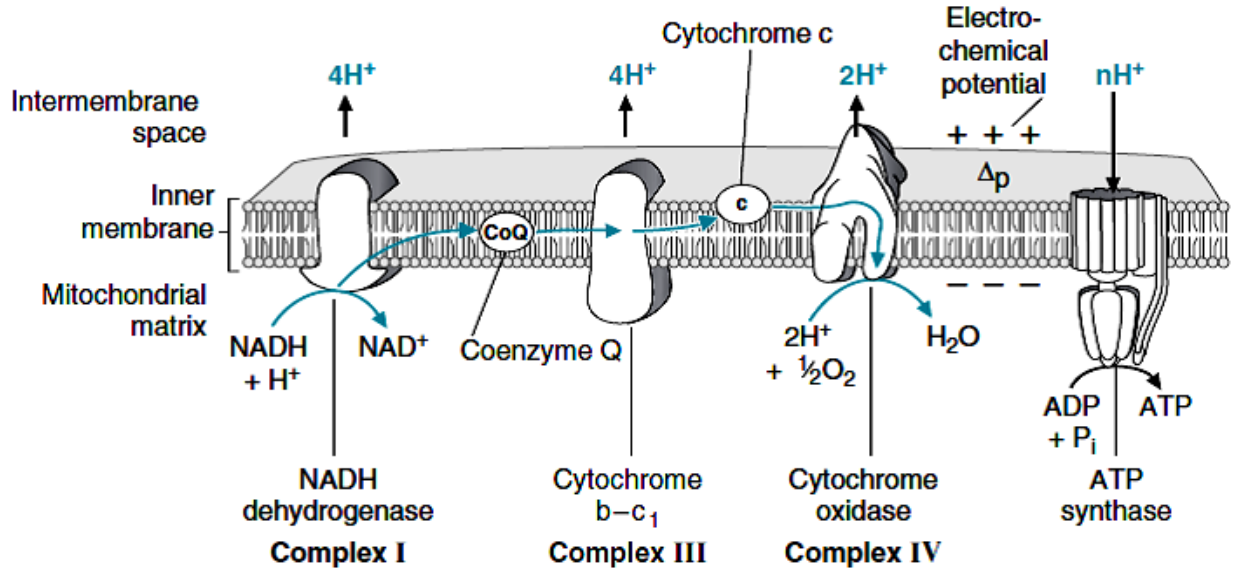
مادة دسمة موجودة في الميتوكوندريا و هو مشتق فينوكينون يحوي سلسلة جانبية ايزوبرن (يشبه تركيبها الفيتامين K) يقوم اليوبيكينون بنقل المكافئات المرجعة من التئاتم الفلافينية إلى الصبائغ.

(4) سلسلة الصبائغ ((السيتركرومات)) $a/a_3, C, C_1, b$

تتركب الصبائغ C, C_1, b من بروتين و هيم الحاوي على الحديد القابل للتذبذب بين Fe^{+2} و Fe^{+3} أثناء عمليات

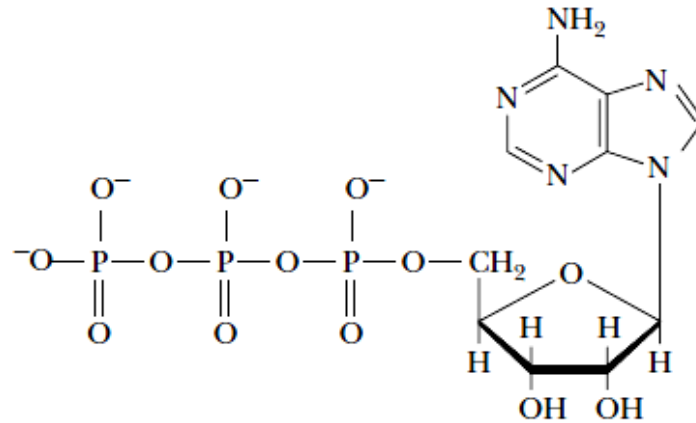
الأكسدة و الإرجاع و بالتالي نقل المكافئات المرجعة من اليوبيكينون إلى أوكسيداز الصبائغ a_3/a حيث يتركب ال

a₃ من بروتين و هيم الحاوي على النحاس وبالتالي يملك إلفه عالية تجاه الأوكسجين لذلك تعاد أكسدته بالأوكسجين الجزيئي الذي هو المتقبل الأخير للمكافئات المرجعة



مفهوم السلاسل التنفسية و الفسفرة التأكسدية:

معظم الطاقة المتحررة أثناء عمليات الإستقلاب توجد على شكل مكافئات مرجعة. تقوم السلاسل التنفسية بنقل هذه الإلكترونات حتى تصل إلى تفاعلها الأخير مع الأوكسجين لتشكل الماء و تقتنص الطاقة بشكل مركبات فوسفات عالية الطاقة على شكل ATP .

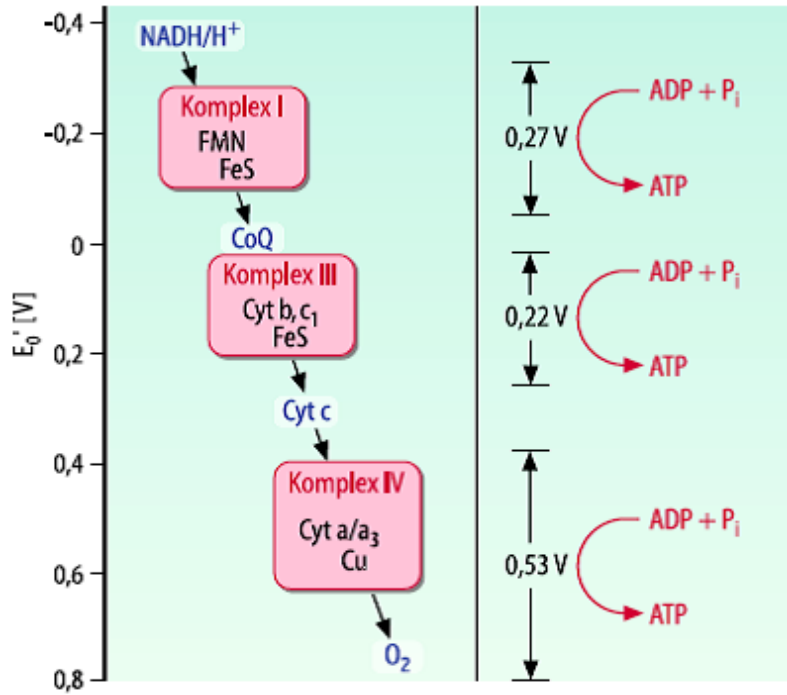


صنفت مقومات السلسلة التنفسية إلى معقدات ومركبات تسمى حوامل المتحركة للسلسلة التنفسية

- ❖ المعقد I : نازع الهيدروجين ال NADH (NADH dehydrogenase)
- ❖ المعقد II : نازع الهيدروجين السوكسينات (Succinate dehydrogenase)
- ❖ الحامل : الأوبيكينون Co Q
- ❖ المعقد III : المعقد السيتوكروم bc1
- ❖ الحامل : السيتوكروم C

❖ المعقد IV: السيتوكروم C أوكسيداز

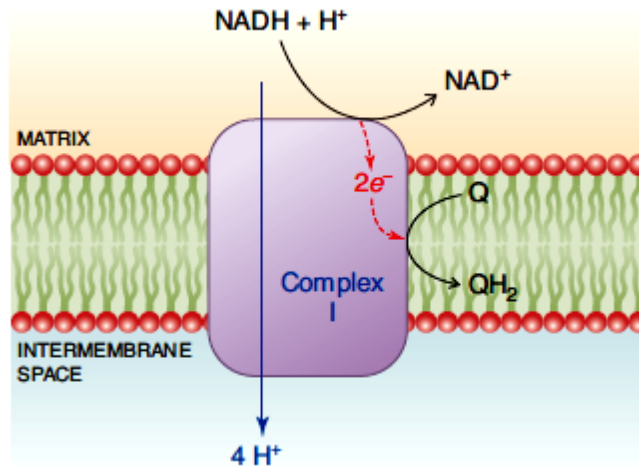
تقع مقومات السلسلة التنفسية في المقتدرات مرتبة بحسب تزايد كمون الأكسدة و الإرجاع بحيث تتناسب المكافئات المرجعه على شكل متدرج



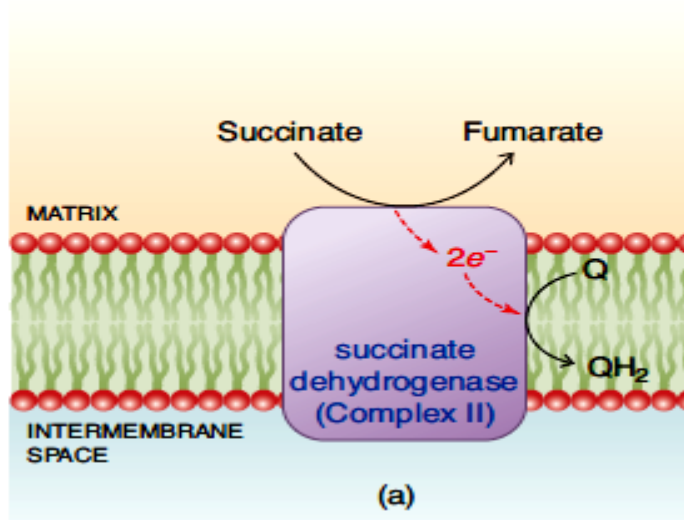
❖ المعقد I (NADH-ديهيدروجيناز): إن البروتون الحر و أيون الهيدريد المحمولين ب NADH, H⁺ ينتقلان

إلى إنزيم NADH-دهيدروجيناز وهو يوجد ضمن الغشاء المتقشري الداخلي يحوي على جزيء قوي الارتباط من الفلافين أحادي النكليوتيد الذي يستقبل ذرتي هيدروجين (2H, 2e⁻) ليصبح 2FNMH وبالتالي مرور الالكترون يترافق مع تحرر H⁺ إلى السيتوزول. كما يحوي المعقد NADH-دهيدروجيناز على مراكز الحديدية الكبريتية Fe-S هذه المراكز الحديدية ضرورية لنقل ذرات الهيدرجين إلى العنصر التالي في السلسلة و هو معقد اليوبيكينون ومرور الالكترون في مراكز الحديد كبريت أيضاً يترافق مع تحرير H⁺ إلى السيتوزول.

كل الكترون يدخل عبر المعقد الأول يمر عبر الموضعين السابقين أي كل الكترون يترافق بتحرر 2H⁺ وبالتالي يصبح عدد البروتونات الكلية المحررة إلى السيتوزول من المعقد الأول هو 4H⁺.



❖ المعقد II (سوكسينات ديهيدروجيناز): يحوي على أربع سلاسل ببتيدية و كذلك على المرافقين FAD و مراكز الحديد-كبريت . يتصف هذا المعقد بأنه على تماس مع السطح الداخلي للمتقدرات، ينقل الالكترونات من حمض السوكسونيك (من حلقة كريبس) ويسلمها FAD لتصبح FADH₂ ثم تنتقل إلى الكواينيم Q، إن المعقد II لا يلعب دور مضخة بروتينية و بالتالي لا يترافق مرور الالكترون فيه بتحرير البروتون إلى السيتوزول.

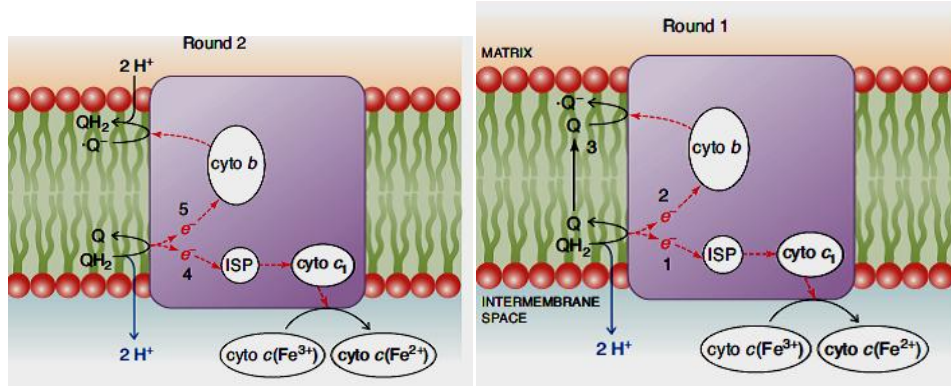


❖ المعقد III سيتوكروم C1 b: يختلف عن غيره بأنه ثنائي القسم مكون من 11 سلسلة ببتيدية ، و من هيم b و هيم C1 و مراكز الحديد -كبريت. يقوم هذا المعقد بنقل الالكترونين من كواينيم Q إلى السيتوكروم C ويتم ذلك على مرحلتين :

الأولى: من الهيم b إلى Fe-S و يترافق بتحرير 2H⁺ إلى السيتوزول.

الثانية: من Fe-S إلى الهيم C1 و يترافق أيضاً بتحرير 2H⁺ إلى السيتوزول.

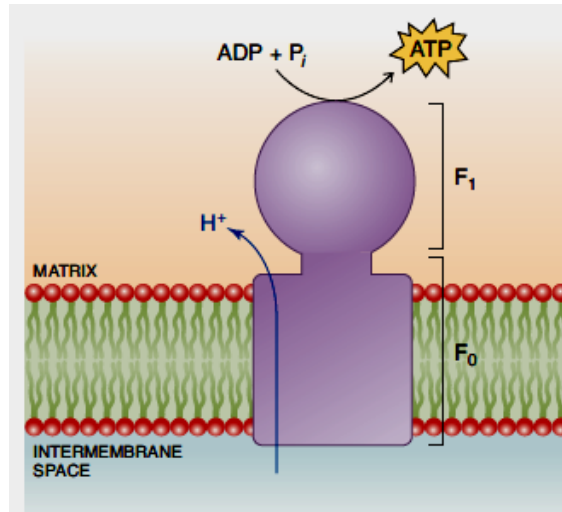
وبالتالي يكون مجموع البروتونات المتحررة إلى السيتوزول من المعقد الثالث هو 4H⁺



❖ السيتوكروم C هو بروتين هيمي صغير الحجم و لكنه مفعوله كبير بسبب قدرته على الحركة لتمتعه بدرجة عالية من الحلولية وظيفته نقل الالكترونين من المعقد الثالث إلى المعقد الرابع

❖ المعقد IV سيتوكروم C أوكسيداز: يتكون من هيم a و هيم a3 و نحاس . ينقل الالكترونين من سيتوكروم C إلى الأوكسجين و هو المعقد الوحيد القادر على تثبيت الالكترونين على الاوكسجين فيربطان بروتونين و يتشكل الماء و يبقى لدينا في النهاية بروتونين يضخان إلى السيتوزول .

❖ المعقد V (ATPase)

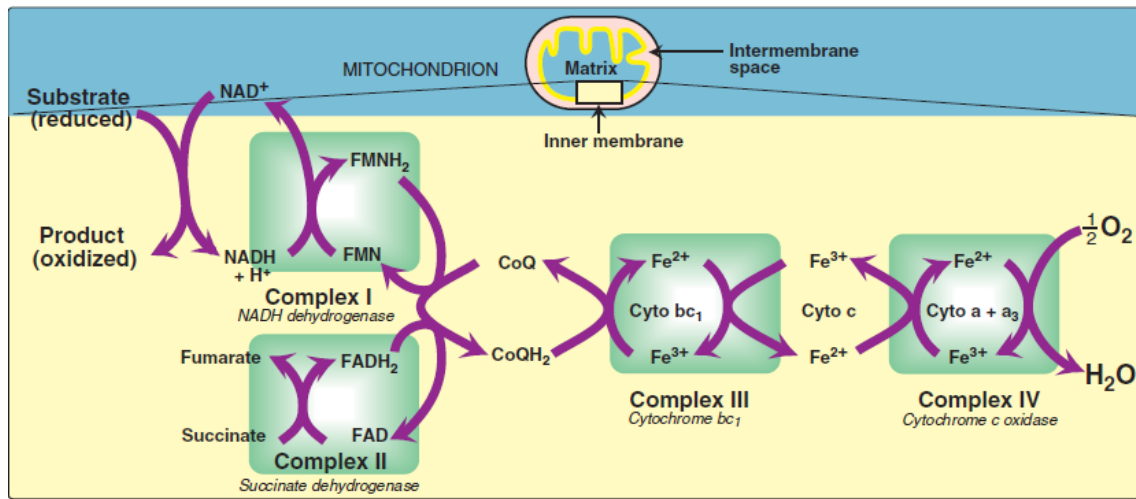


دعي كذلك بسبب قدرته على حلمهة ATP في حال فصله من الغشاء الخلوي . بينما اسمه الحقيقي هو ATP-Synthase . يتألف من وحدتين F0 توجد في الغشاء المتقدري الداخلي و F1 توجد في المطرق. تحوي قناة لمرور البروتونات فهي تعد من البروتينات المتممة العابرة للغشاء ، تعبرها البروتونات التي تحررت إلى السيتوزول في المراحل السابقة لتعود إلى المطرق من جديد و تساهم في تشكيل ATP.

تقترح نظرية ميتشل أن البروتونات بعد انتقالها إلى القسم السيتوزولي من الغشاء المتقدي الداخلي فإنها تعود لتدخل مطرق المتقدرات عن طريق قناة في المعقد ATPase مؤدية إلى اصطناع ATP بدء من ADP و Pi .

كل بروتونين يسهمان في تشكيل جزيئة واحدة من ATP و بالتالي $4H^+$ تسهم في تشكيل جزيئة ATP و استهلاك ذرة أوكسجين إذا:

- يتشكل من أكسدة جزيئة NADH ثلاث جزيئات ATP و تستهلك ذرتي أوكسجين وتكون نسبة P/O هو 3/2
- يتشكل من أكسدة جزيئة FADH₂ جزيئتين ATP و تستهلك ذرة أوكسجين وتكون نسبة P/O هو 2/1



و قد حددت مناطق اختزان الطاقة في السلسلة التنفسية في المراكز التالية:

- المركز الأول: أكسدة ال NADH بواسطة FAD
- المركز الثاني: أكسدة السيتوكروم b
- قبل أوكسيداز الصبائغ a_3/a مباشرة

10. مثبطات السلسلة التنفسية و الفسفرة التأكسدية:

- مثبطات تامة توقف السلسلة التنفسية في ثلاث مناطق تتوافق مع مراكز اختزان الطاقة.

يثبط المركز الأول بتأثير كل من الأميثال Amytal و الروتون Rotenon يرتبط ب Co Q

يثبط المركز الثاني تحت تأثير مركب الأنيميسين Antimycin A يرتبط ب Cyto b C1

أما المركز الثالث فيثبط بأول أوكسيد الكربون أو السيانيد أو غاز كبريت الهيدروجين عند أوكسيداز الصبائغ

a_3/a

- مثبطات الفسفرة التأكسدية: حيث يتم تثبيط نواقل ADP و ATP إلى داخل و خارج الميتوكوندريا. مثل

أوليغومايسين oligomycin يرتبط ب F0

إن أي خلل في مكونات السلسلة التنفسية يؤدي إلى خلل كلي أو جزئي في إنتاج الطاقة . و هذا الخلل إما

يتعلق بإنتاج ATP أو يتعلق بخلل بالأكسدة و الفسفرة

ان المثبطات تؤدي إلى تثبيط سلسلة نقل الإلكترون و تنقص إنتاج ATP و تنقص من استهلاك الأوكسجين، و

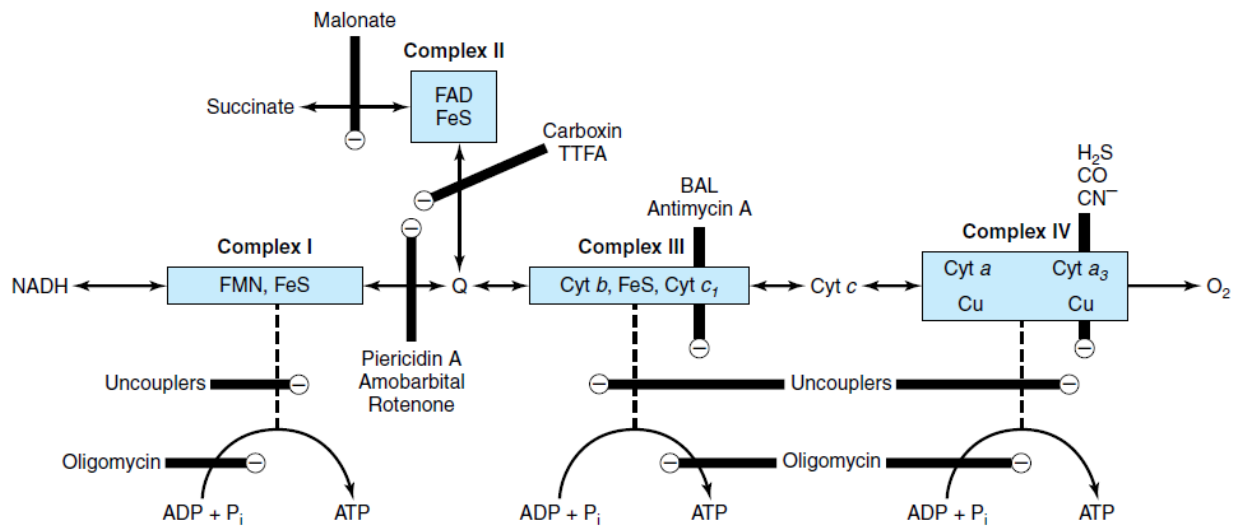
تزيد من نسبة NADH / FADH2

- مفككات الاقتران في هذه الحالة تستمر عملية الأكسدة دون الفسفرة التأكسدية . حيث

١ - تنقص مدروج البروتونات 2- تنقص إنتاج ATP 3- تزيد من استهلاك الأوكسجين 4- تزيد من أكسدة

NADH (دون الحصول على الطاقة و هذا يؤدي إلى ارتفاع حراره)

أمثله عنها 2,4- ثنائي نيترو فينيل ، اسبرين (فاكى ارتباط ناشر للحراره)



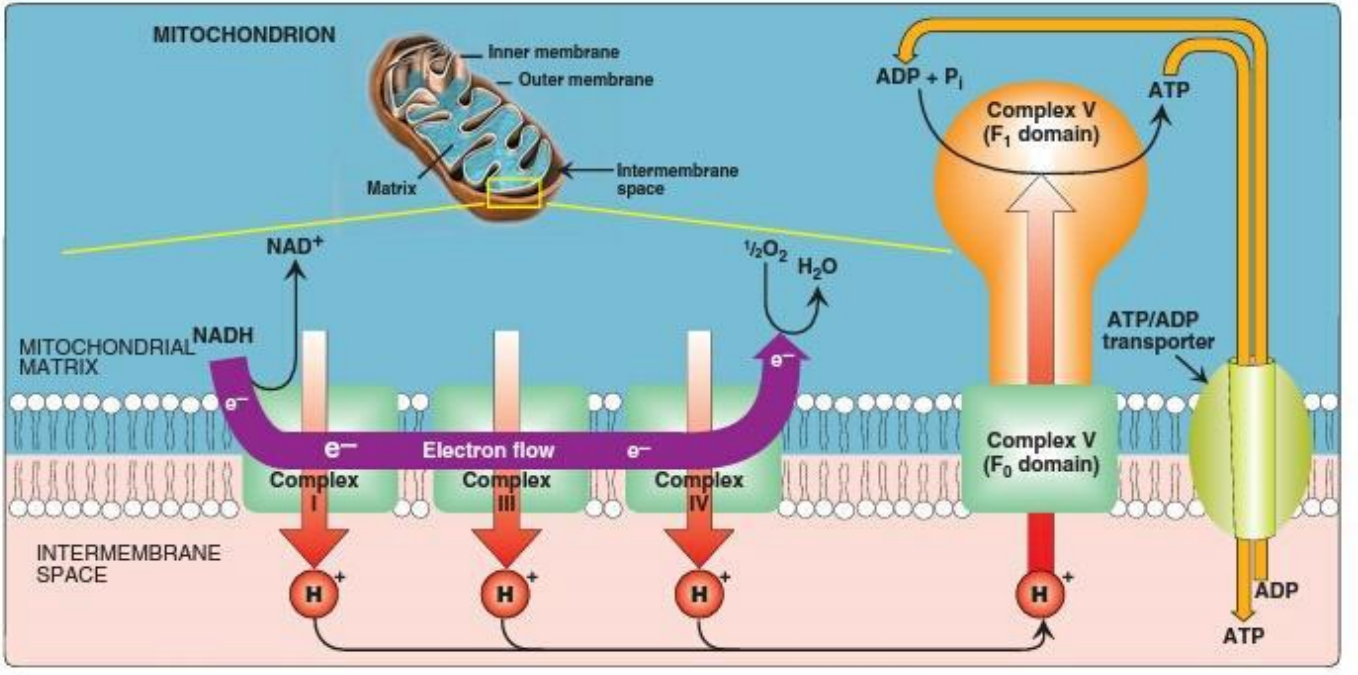


Figure 6.13

Electron transport chain shown coupled to the transport of protons. [Note: Protons are not pumped at Complex II.]

مواضع استقلاب الجزيئات الحيوية في الخلية:

تتم العمليات الاستقلابية في أماكن محددة من الخلية و بالتالي تصنف مواضع استقلاب الجزيئات الحيوية في ثلاث مواضع:

- ❖ **السيتوبلازما:** تجرى في سيتوبلازما تفاعلات الاستقلابية التالية تحلل السكر ، سبيل فوسفات البننتوز ، اصطناع الحموض الدسمة و الغليسرول و كولسترول ، اصطناع الستروئيدات في الشبكة الملساء و اصطناع البروتينات في الشبكة الهيولية الخشنة
- ❖ **المتقدرات:** سندرس التفاعلات الاستقلابية لكل من دورة حمض الليمون ، الفسفرة التأكسدية، أكسدة الأحماض الدسمة، تشكل الأستيل التميم أ من البيروفات
- ❖ **المتقدرات و السيتوبلازما:** في بعض السبل الاستقلابية نجد أن بعض التفاعلات تتم في السيتوبلازما و قسم الآخر يتم في مطرق المتقدرات و كمثال على ذلك استحداث السكر، حلقة البولة ، اصطناع الهيم.

أنظمة النقل الغشائية:

الأغشية الخلوية هي بنى عالية اللزوجة ذات مرونة نسبية، وذات نفوذية عالية انتقائية تشكل حواجز حول الخلايا (الغشاء السيتوبلازمي) وحول متعضيات الخلية (النواة ، المتقدرات،....). فالغشاء الخلوي هي بنى معقدة مركبة من الشحوم و البروتينات والسكريات . ويحتوي على قنوات channels ، مضخات pumps للشوارد و الركائز وبذلك

يؤمن النفوذية الانتقائية و تخصص الاغشية الخلوية للانزيمات مكانها الخاص كما تؤمن مواضع انتاج الطاقة كما في الفسفرة التأكسدية.

إن الغشاء الداخلي للمتقدرات كتيمة و غير نفوذ لمعظم المواد المشحونة أو المحبة للماء ، يسمح بمرور جزيئات معينة من السيتوزول على المادة الأساسية للمتقدرات من خلال قنوات التي هي عبارة عن بروتينات. من أنظمة النقل الغشائية :

- نظام نقل ال ATP-ADP يتم استخدام ATP و تحويله إلى ADP في الكثير من التفاعلات المستهلكة للطاقة لذلك لابد من نقل ATP من داخل مطرق المقدرات إلى السيتوزول ونقل ADP, Pi بالاتجاه المعاكس (من الستوزول إلى المتقدرة و يقوم بتلك الوظيفة حامل الادنين نيكليوتيد ويثبط هذا النقل بشدة بالسسم النباتي Atractyloside مما يؤدي إلى استنفاد ال ADP داخل المتقدرات و توقف عملية اصطناع ATP.

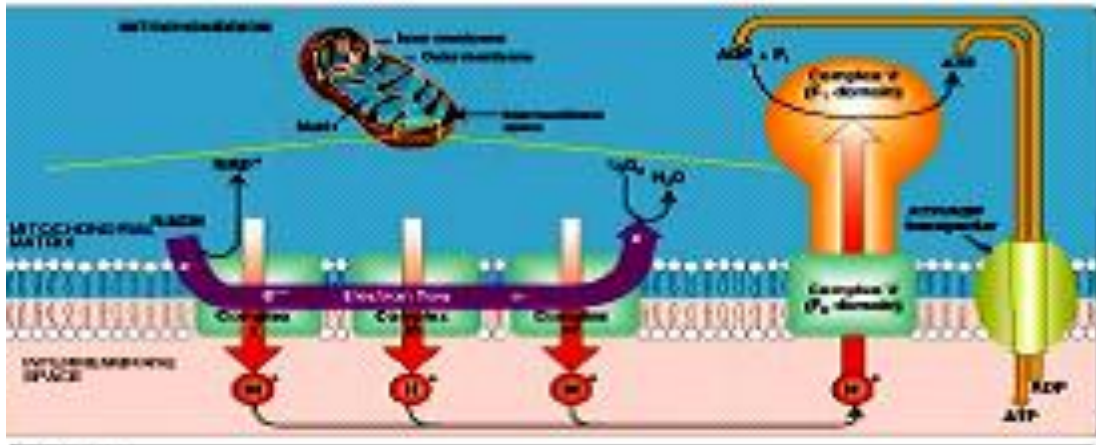
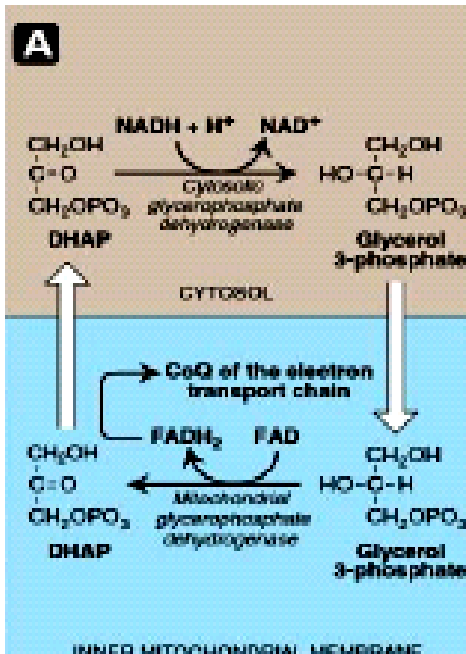


Figure 6.19 Electron transport chain shown coupled to the transport of protons. (Note: Protons are not pumped at Complex II.)

- نقل المكافئات المرجعة :الغشاء المتقدري الداخلي غير نفوذ لل NADH لانه لا يحوي على بروتين ناقل له. و مع ذلك يتم نقل الالكترولين من NADH,H+ من الستوزول إلى مطرق المتقدرات عن طريق آليات مكوكية (طرق غير مباشر)



❖ طريق فوسفو غلسيرات Glycerophosphate: يتم نقل

الالكترولين الناتجين من NADH, H+ الموجود في السيوزول

خلايا كل من العضلات أو الدماغ إلى السلسلة التنفسية في

المتقدرات عبر هذا الطريق على شكل FADH2 .

يؤكسد NADH, H+ عن طريق الانزيم السيتوزولي

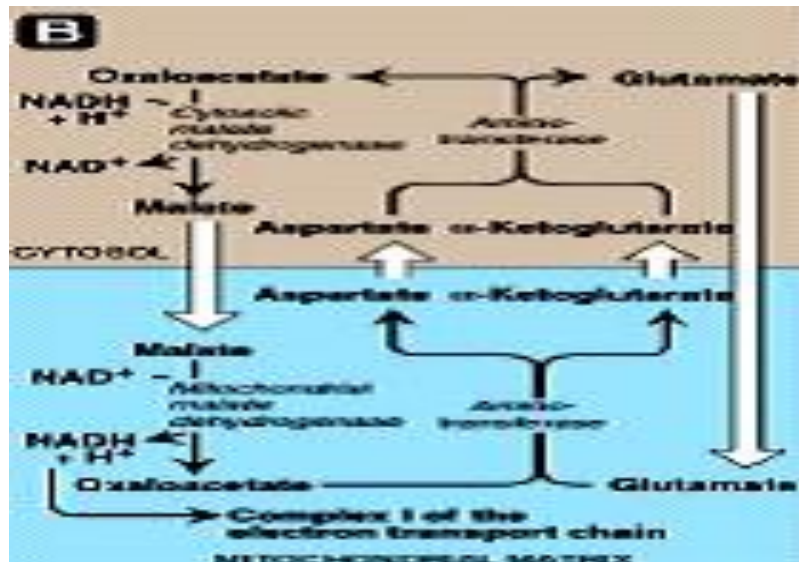
غليسرو فوسفات ديهيدوجيناز

Glycerophosphatedehydrogenase

باستخدام الركيزة DHAP معطياً غليسرول-3-فوسفات الذي ينتقل عبر الغشاء الداخلي للمتقدرات و
هناك تحت تأثير الإنزيم المتقدي نازع الهيدروجين غليسرولفوسفات
Glycerophosphatedehydrogenase و FAD كمرافق إنزيمي موجود في المتقدرات لينتج
فوسفو ثنائي هيدروكسي أسيتون DHAP الذي يعبر من داخل المتقدرات إلى الستوزول

❖ طريق مالات- أسبراتات Malate-Asparatate يتم هذا الطريق في نقل الالكترونيتين ال $NADH, H^+$ في
الخلايا الكبد و الكلية و القلب و يتم ذلك عبر المراحل التالية:

- في الستوزول يستقلب أوكزالوأسيتات الموجود في الستوزول باستخدام Malate-
dehydrogenase ومرافق الانزيمي $NADH, H^+$ إلى مالات حيث تعتبر المالات من الجزيئات
النفوذه للغشاء المتقدي
- يقوم الانزيم المتقدي Malate-dehydrogenase و مرافق الانزيمي المتقدي NAD^+ بتحويل
المالات إلى أوكزالوأسيتات و نحصل بذلك على $NADH, H^+$ في المتقدرات و تدخل السلسلة التنفسية
لانتاج ATP
- تحت تأثير إنزيم Asparatate-Transaminase على الركازتين غلوتامات و الأوكزالوأسيتات
الموجودتين في المتقدرات ينتج ألفا-كيتو غلوتارات و أسباراتات و ثم النواتج تعبر الغشاء المتقدي
عبر بروتينات ناقله لها
- في الستوزول و عبر انزيم الستوزولي Asparate-transaminase تتشكل أوكزالات من جديد في
الستوزول و غلوتامات من ألفا كيتو غلوتارات حيث أن غلوتامات تعتبر أيضاً نفوذه عبر الغشاء
المتقدي



دورة حمض الليمون Tricarboxylic Acid Cycle (حلقة كريبس)

تعد حلقة الليمون المحور الاستقلابي المركزي في الخلية و هي البوابة الاستقلابية ضمن الشروط الهوائية لأي جزيئة يمكن أن تتحول إلى مجموعة الأستيل Acetyl-group كما تعد حلقة الليمون المصدر لحجر بناء الكثير من المركبات و ليس فقط لأشكال خزن الوقود. مثل اصطناع الحموض الأمينية و الأسس الآزونية النيكليوتيدية، الكولسترول، البورفيرين ، الحموض الدسمة. و قد اكتشفها العالم هانس كريبس. حيث يستمد الجسم أكثر من 95% من الطاقة من حلقة كريبس (مرتبطه مع السلسله التنفسية)

وتتضمن حلقة كريبس مجموعة التفاعلات الجارية في المتقدرات التي نحصل منها على الطاقة اللازمة لإنجاز العمليات الحيوية في الجسم فهي السبيل النهائي للاستقلاب و تؤمن وسائل أكسدة أستيل التميم أ الذي ينتج عن استقلاب الحموض الأمينية ، الحموض الدسمة، و الكربوهيدرات.

تشمل هذه الدورة على ثماني مراحل محفزة بسبع إنزيمات أما الإنزيم الثامن فيتوافق مع سلسلة نقل الإلكترونات ضمن الغشاء الداخلي للمتقدرة. يعتبر أستيل التميم أ الركيزة و الأساس لبدء تفاعلات حلقة كريبس.

مراحل دورة حمض الليمون (حلقة كريبس)

١ -تشكل السيترات: يتكاثف حمض الحماض الخلي Oxaloacetate مع أستيل التميم أ Acetyl-CO A ليشكل حمض الليمون Citrate بوجود إنزيم الصانع لحمض الليمون Citratesynthase

٢ -تشكل الايزوسيترات: تحويل حمض الليمون Citrate إلى حمض الليمون النظير Isocitrate بوجود إنزيم Aconitase وفيه يتم تشكيل ممالك السيترات عن طريق حذف و اضافة جزيئة ماء و تشكل الاكونيتات المقرون كمركب مرحلي مرتبط ا انزيميا ان إنزيم الأوكيتناز هو بروتين يحوي على ذرات الحديد و الكبريت سمي بهذا الاسم بالنسبة إلى المركب الوسطي المتشكل Cis-Aconitate

٣ -أكسدة الايزو سترات : يتحول حمض الليمون النظير إلى ألفا- كيتو غلوتارات بأكسدته بنزع الكربوكسيل و ذلك بوجود إنزيم نازع هيدروجين حمض الليمون النظير isocitrate dehydrogenase و تنتج أول جزيئة NADH, H^+ و CO_2

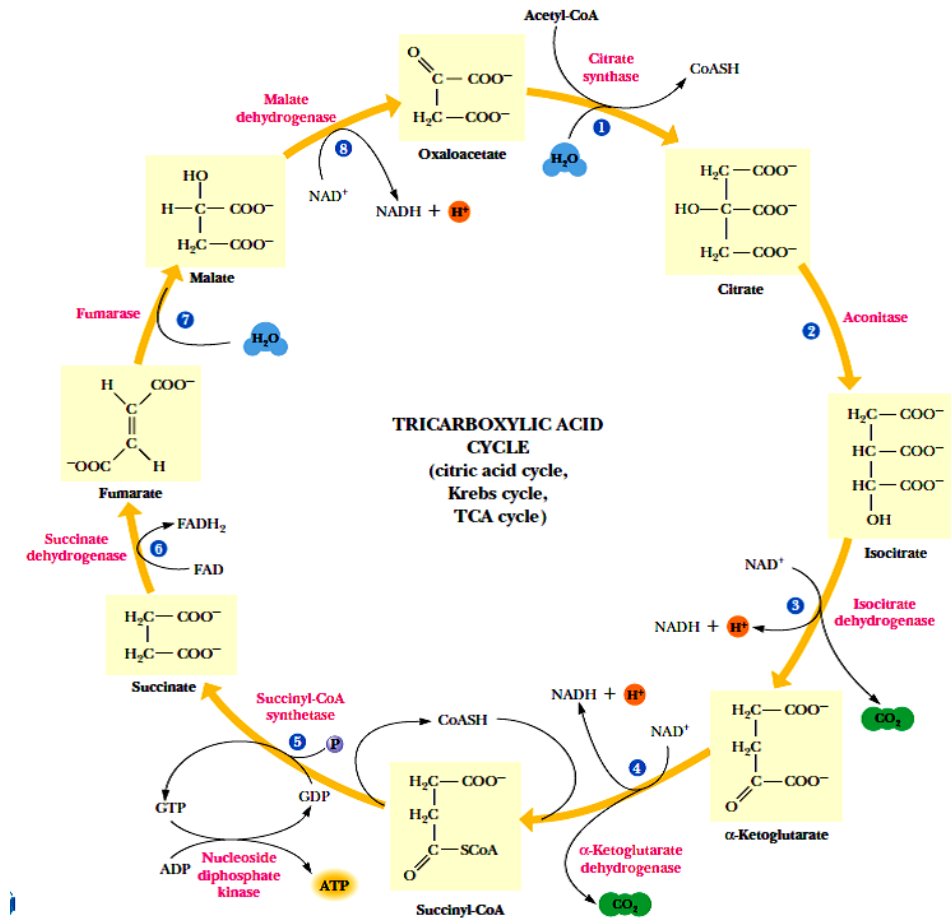
٤ -تشكل السوكسونيل كوايناز A: هو تفاعل نزع الكربوكسيل التأكسدي من الفا- كيتو غلوتارات، يحفره المعقد الانزيمي ألفا- غلوتارات ديهيدروجيناز و هو تفاعل الأكسدة الثاني في الحلقة و هنا ينتج ثاني جزيئة NADH, H^+ و ثاني جزيئة CO_2 لمستقلبات هذا التفاعل أهمية في الاصطناع الحيوي (يتكاثف السوكسونيل كو إنزيم أ مع الغليسين ليشكل الهيم)

٥ -تشكل السوكسينات: تتولد رابطة فوسفات عالية الطاقة من تحول سوكسينيل التميم أ Succinyl- CO A إلى السوكسينات Succinate و ذلك بوجود GDP و فوسفات لاعضوي و إنزيم سوكسينات ثيوكيناز Succinate dehydrogenase و هنا يتم نقل الطاقة الموجودة في GTP إلى ADP لتشكيل ATP

٦ -تشكل الفورمارات: يتأكسد السوكسينات بنزع الهيدروجين إلى الفورمارات Fumarate و ذلك بوجود إنزيم سوكسينات ديهيدروجيناز Succinate dehydrogenase و التميم الإنزيمي FAD وهذا التفاعل يعد التفاعل الوحيد في الدورة الذي يتم فيه نقل المكافئات المرجعة من الركيزة إلى البروتينات الفلافينية دون اشتراك ال NAD^+

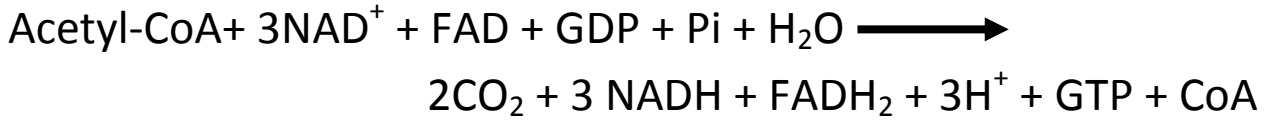
٧ -تشكل المالات: ينتج عن إمالة الفورمارات Fumarate حمض L-مالات L-Malate بوجود إنزيم فورماز Fumarase

8- أكسدة المالات: يعاد تشكيل حمض الحماض الخلي بنزع هيدروجين من حمض المالات بوجود إنزيم مالات ديهيدروجيناز و يتطلب ذلك وجود ال NAD^+



دورة حمض الليمون (دورة كريبس)

أخيراً محصلة تفاعلات دورة كريبس تتمثل بالمعادلة التالية:



الطاقة الناتجة عن أكسدة جزيئة من أستيل التميم أ عبر حلقة كريبس

إن عمليات الأكسدة التي قامت بها إنزيمات نازعات الهيدرجين في دوره كريبس أدت إلى تشكيل 3 جزيئات NADH و جزيئه من FADH_2 . تتناسب هذه المكافئات المرجعة إلى السلسلة التنفسية المتوضعة على الغشاء الداخلي للمتقدرات لتعاد أكسدتها و بالتالي يكون عدد جزيئات ال ATP الناتجة هي:

- 3 جزيئات NADH تكافئ $3 \times 3 = 9$ جزيئات ATP

- جزيئه واحدة من FADH_2 تعادل $1 \times 2 = 2$ جزيئه ATP

- بالإضافة إلى جزيئه واحدة من ATP تم تشكيلها على مستوى الركيزة خلال دورة كريبس.

و بالتالي تكون محصلة الطاقة الناتجة تساوي 12 جزيئه ATP.

دور حلقة كريبس في الاصطناع الحيوي: تعد حلقة الليمون أهم مسلك استقلابي في البدن بالإضافة إلى دورها الحيوي في انتاج المكافئات المرجعه و بالتالي انتاج ATP من خلال السلسلة التنفسية فإن مستقبلاتها تلعب دوراً هاماً في الاصطناع الحيوي

i. دور حلقة كريبس في عملية نزع و نقل الأمينات يمكن اصطناع الكثير من الحموض الأمينية انطلاقاً من

مستقبلات حلقة الليمون (حمض الأسبارتيك، حمض الغلوتاميك، الألانين) و كذلك سنجد تدرك الهيكل الكربوني للحموض الأمينية لتعطي مستقبلات حلقة كريبس

ii. درو حلقة كريبس في اصطناع الحموض الدسمة و الكولسترول فعند وجود فائض من السستيرات (مخزون

طاقة مرتفع)، تنتقل السستيرات بواسطة مكوك السستيرات إلى السيتوزول لاصطناع الدسم

iii. اصطناع الهيم و الأجسام الكيتونية

iv. استحداث السكر عن طريق المالات الذي يتحول إلى أوكزالوأسيتات ثم إلى فوسفواينول بيروفات الذي يدخل

سبيل استحداث السكر

تنظيم حلقة كريبس: إن حلقة كريبس تحدث في حالي الجوع و الشبع. ففي حالة الشبع فإن الوقود الحلقة -Acetyl-

CoA متوفر و في حالة الجوع تأتي الركائز من المصادر الأخرى كهدم الدسم و البروتين.

وجدنا ان هنالك تفاعلات غير عكوسه أثناء دراسه حلقة كريبس. إن الآليات المقترحة لتنظيم حلقة الليمون

- تنظيم السيترات سينتاز: يتفعل هذا الانزيم بوجود ADP و يثبط في حال ارتفاع تركيز السيترات أو ATP
 - تنظيم الايزوسيترات ديهيدروجيناز: يتفعل هذا الانزيم ب NAD^+ و ADP و يثبط ب السوكسينيل كو إنزيم أ و ATP و NADH
 - تركيز أوكزالو أسيتات إن الاوكزالوأسيتات هو من يبدأ و يختتم به حلقة الليمون . و يكون تركيزه ثابتاً أي لا يتم إنتاج جديد له ، بينما الاستيل كوانزيم أ هو مركب متحول فيتغير بحسب كميته و مصدر
 - تنظيم المقعد بيروفات ديهيدروجيناز PDH سنتكلم عنه لاحقاً
- و أخيراً لا بد من الإشارة أيضاً أن هنالك مثبطات صناعية لحلقة كريبس
- ❖ المالونات: مثبط للسوكسينات ديهيدروجيناز
 - ❖ الزرنيخ : يثبط إنزيم ألفا كيتو غلوتارات ديهيدروجيناز
 - ❖ فلوورأسيتات: يثبط إنزيم أوكتيناز