الفيتامينات Vitamins

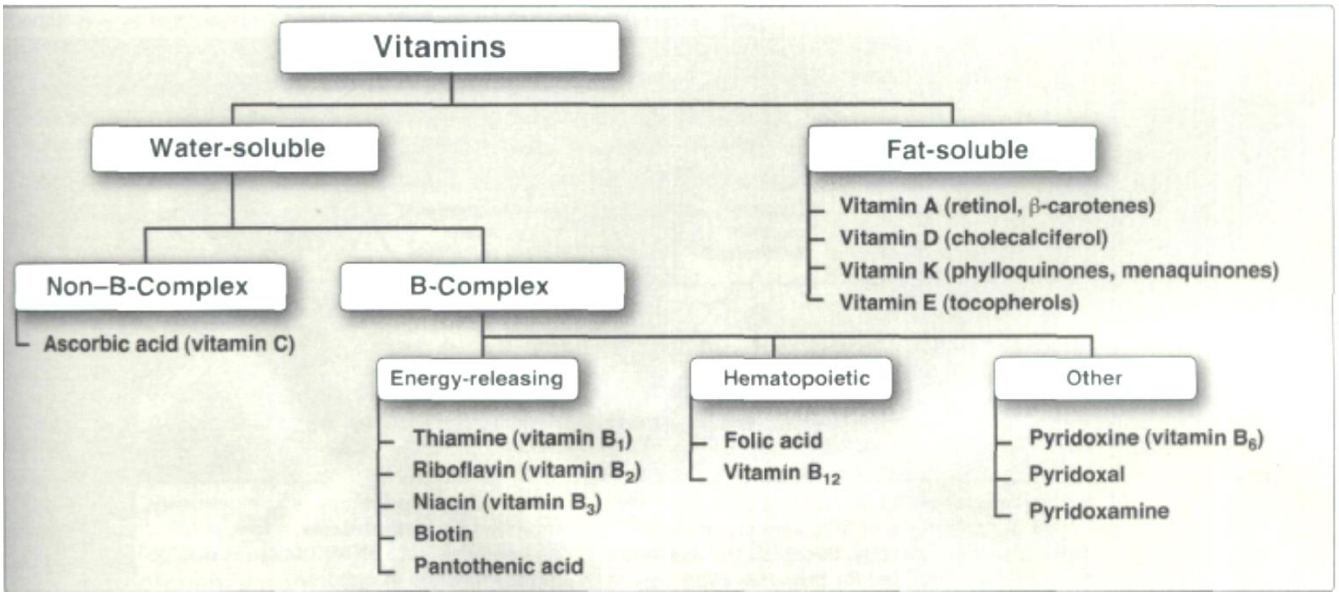
1. مقدمة:

تدل كلمة فيتامين على عامل غذائي ضروري توفره للكائن الحي بكميات بالغة الضآلة فحاجة الإنسان لكل نوع من الفيتامينات تتراوح ما بين 0.001 – 50 مغ يوميا. و يؤدي نقصه إلى ظهور أعراض مرضية مختلفة ناجمة عن عوز التي تعرف باسم أمراض نقص الفيتامينات و إن وصف أعراض العوز والمقادير الضرورية التي تقضي على هذا المرض هي في الواقع احد المواضيع المهمة في علم التغذية، لذلك فهي مركبات فعالة تلعب دورا هاما في نمو و تطور وبقاء الإنسان.

قسمت الفيتامينات قديما إلى قسمين كبيرين هما:

- الفيتامينات المنحلة في الدسم (Fat- soluble): A, D, K, E
- الفيتامينات المنحلة في الماء (Water- Soluble): Folic acid،C, B1, B2, B3,B6,B12, H, Pantothenic acid

جدول (1) تصنيف الفيتامينات

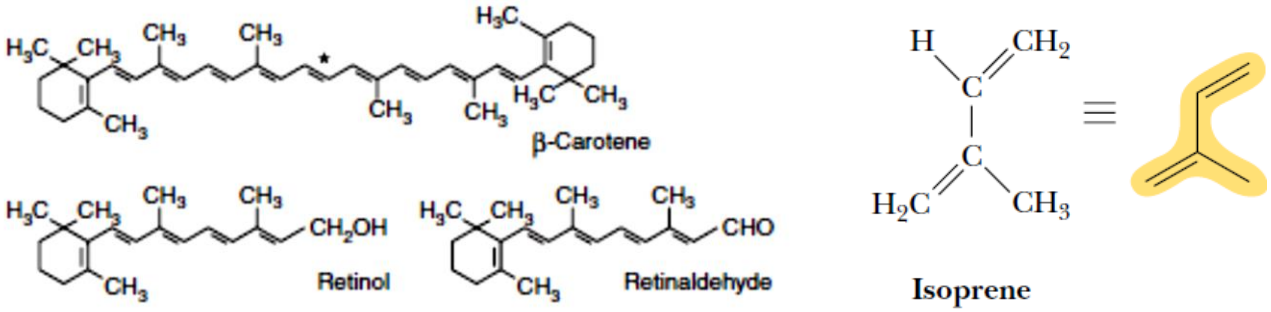


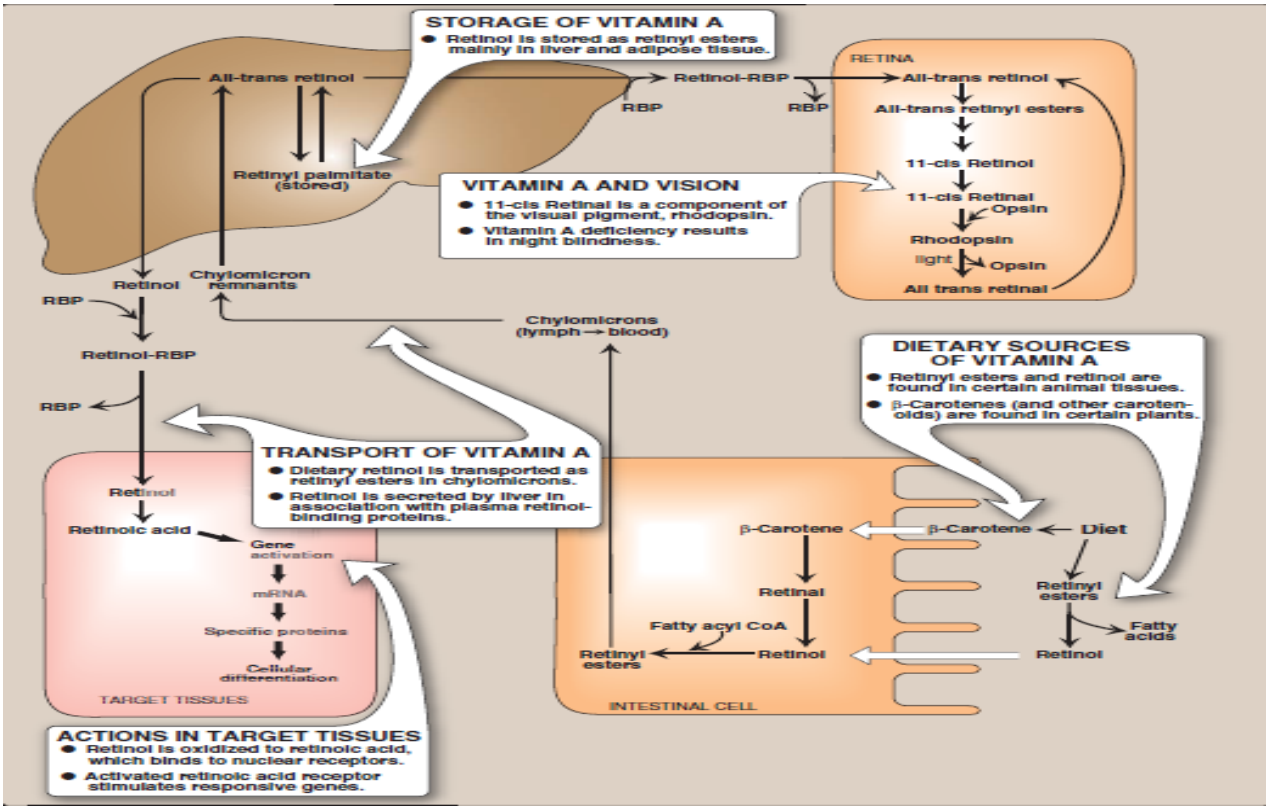
2- الفيتامينات المنحلة في الدسم:

الفيتامين A (Retinol):

الفيتامين A مركب متعدد الإيزوبرن مرتبط مع حلقة الهكسنيل (حلقة β- ايونون)، وهو عبارة عن ثلاثة مركبات فعالة حيويا تتمثل بالريتينول Retinol، الريتينال Retinal (ريتينالدهيد Retinalaldehyde) وحمض الريتينويك Retinoic. يشتق كل مركب من المركبات السابقة من جزيئة طليعية توجد من النبات، وهي الكاروتينات α, β, γ ولكن تعتبر أكثرها فاعلية هي جزيئة الكاروتين β ، تشطر جزيئة β- كاروتين

الموجودة في الأغذية ضمن لمعة الأمعاء من قبل إنزيم β-Carotenone dioxygenase و الاوكسجين الجزيئي بوجود الأملاح الصفراوية لنحصل على جزيئتين من الريتنال و أيضا يتم إرجاع الريتنال إلى ريتنول في الغشاء المخاطي المعوي بوساطة إنزيم نوعي هو مرجع الريتنال الألدهيد Retinal aldehyde Reductase الذي يتطلب عمله وجود NADPH ثم يؤستر معظم الريتنول مع الحمض الدسم المشبع كحمض النخيل ويتم نقله إلى الدم عن طريق دقائق كيلوسيه ويختزن في الخلايا الشحمية للكبد Lipocytes





وفي داخل الخلايا خارج الكبدية يرتبط الريتنول بوساطة الرابط للرتينول الخلوي Cellular retionol binding protein،

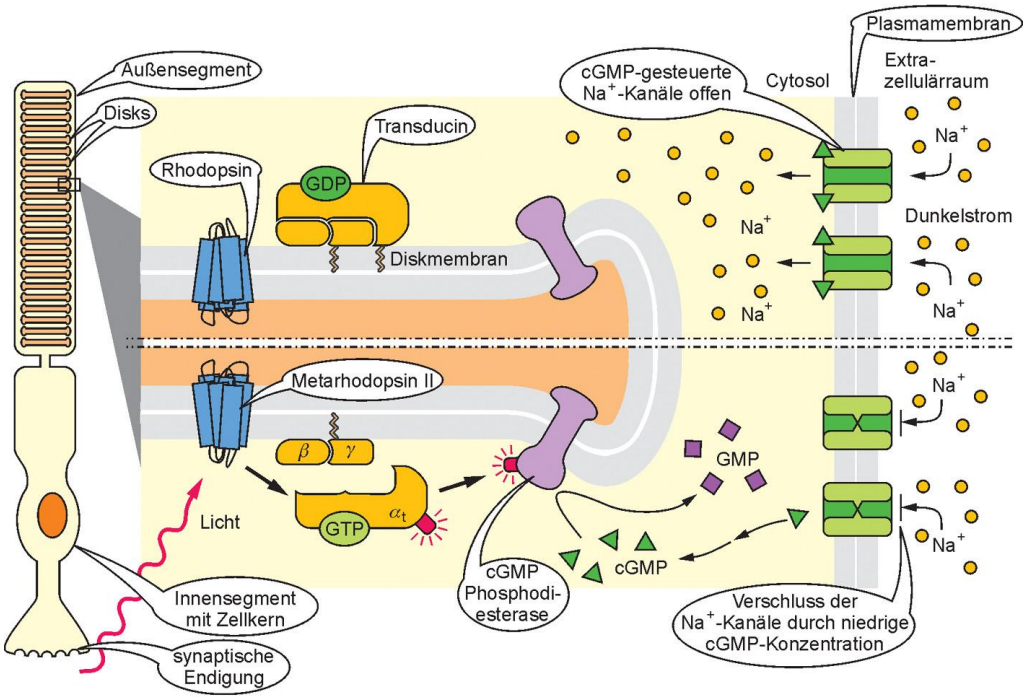
يتم نقل الريتنول الى النسج خارج الكبد بعد حلمهته ومن ثم ارتباطه مع بروتين رابط لصميم الريتنول Aporetinol binding protein

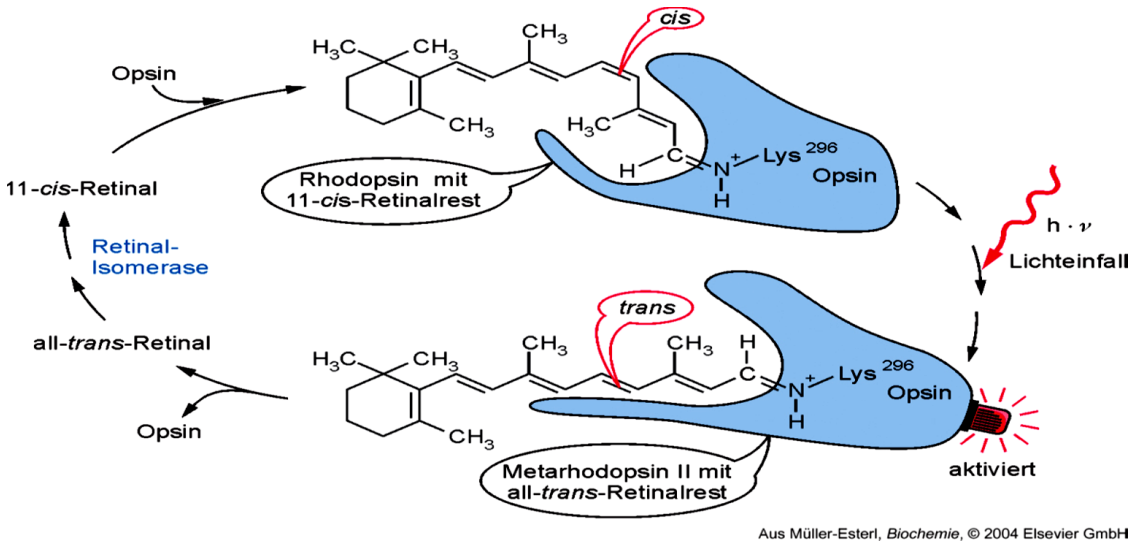
يرتبط الريتنول و حمض الريتنوئيك ضمن الخلايا مع مستقبلات بروتينية نوعية. يرتبط بعدها معقد مستقبل – فيتامين مع تسلسلات نوعية في العديد من الجينات التي تتحكم في النمو و التمايز مؤثرا بذلك على التعبير الجيني. وبذلك يعتبر كل من حمض الريتنوئيك و الريتنول كهرمونات . يلعب الريتنول دورا في اصطناع بعض البروتينات السكرية و عديدات السكاريد المخاطية الضرورية لإنتاج المخاط و تنظيم النمو الطبيعي . ويثبط الدور السابق للريتنول بفسفرة الريتنول إلى مركب الريتنيل فوسفات

الرؤية ودور الفيتامين A:

يتم تمييز الضوء من قبل نوعين من الخلايا التي توجد في شبكية العين، وهذه الخلايا هي الخلايا العصوية Rod cells والخلايا المخروطية Cones cells. يملك كلا النوعين من الخلايا صباغا مستقبلا للضوء يتوضع ضمن أغشية هذه الخلايا. إن المركب الحساس للضوء في عيون معظم الثدييات هو عبارة عن بروتين يدعى أوبسين Opsin والذي يكون مرتبطا مع الريتينال. يعرف أوبسين الخلايا المخروطية بالسكوتوبسين Scotopsin، بينما يعرف مستقبل الضوء في الخلايا العصوية بالرودوبسين Rhodopsin أو الأرجوان البصري Visual purple و المؤلف من الأوبسين و مقرون الريتينال-11الذي تأخذ فيه جميع الروابط المضاعفة الوضع المفروق ماعدا تلك الموجودة ما بين كربون 11و كربون 12 و التي تأخذ الوضع المقرون. يتوضع الرودوبسين ضمن أغشية الخلايا العصوية في الشبكة مرتبطا مع بروتين G (G-protein) نوعي يدعى ترانسدوسين Transducin. فعندما تتعرض العين لكمية فائضة من الضوء يتحول الأرجوان البصري مبدئيا إلى الأرجوان البصري الشاحب الذي يأخذ فيه الريتينال الشكل المفروق ويتفكك جزيئة الأرجوان البصري الشاحب إلى مكوناته الأساسية الأوبسين ومفروق الريتينال-11. يحرض امتصاص الضوء من قبل الريتينال على حدوث تغيرات شكلية ينتج عنها تشكل مركبات وسطية من أهمها ميتارودوبسين II MetarhodopsinII، بينما يؤدي تحرر الأوبسين إلى حدوث تغير شكلي في مستقبل الضوء مؤديا هذا إلى تنشيط الترانسدوسين من خلال تحول GDP إلى GTP الموجود في تحت الوحدة α- الترانسدوسين. إن تحت الوحدة αالمنشطة من قبل GTP تنشط إنزيم Phosphodiesterase الذي يحلمه الحلقي GMP (cGMP) إلى GMP. يلعب cGMP دورا في الحفاظ على قنوات الصوديوم في الخلايا العصوية بحالة مفتوحة. يؤدي تناقص في تراكيز cGMP إلى إغلاق تام لقنوات شوارد الصوديوم حيث يعتبر MetarhdopsinII مسؤولا عن بدء إغلاق هذه القنوات. ويمكن إعادة تشكيل الأرجوان البصري ثانية بطريقتين:

إما أن تعرض العين للظلام حيث يتم عملية التمثيل الضوئي ويعاد تشكل الأرجوان البصري أو يتحول مفروق الريتينال-11 بواسطة الإنزيم Retinal-Isomerase إلى مقرون الريتينال –11.





يوجد الفيتامين A في منتجات الألبان، البيض، الكبد، الخضار الخضراء، الجزر.

العوز Deficiency: يتم اختزان الريتنول في الكبد والعوز يحدث بعد فقدان طويل الأمد لتناول الأغذية تتظاهر الأعراض الباكرة لعوز الفيتامين A بحدوث العمى الليلي. يؤدي العوز طويل الأمد إلى حدوث ترد في أغشية العين من خلال التقرن المرقي للقرنية حيث يعرف هذه الحالة بجفاف الملتحمة Xerophthalmia . يعتقد أن زيادة خطر حدوث السرطان مرتبط باستنزاف β-Carotene الذي يعمل كمضاد أكسدة يعمل على إنقاص خطر الإصابة بالسرطان الذي يحدث نتيجة لإنتاج الجذور الحرة.

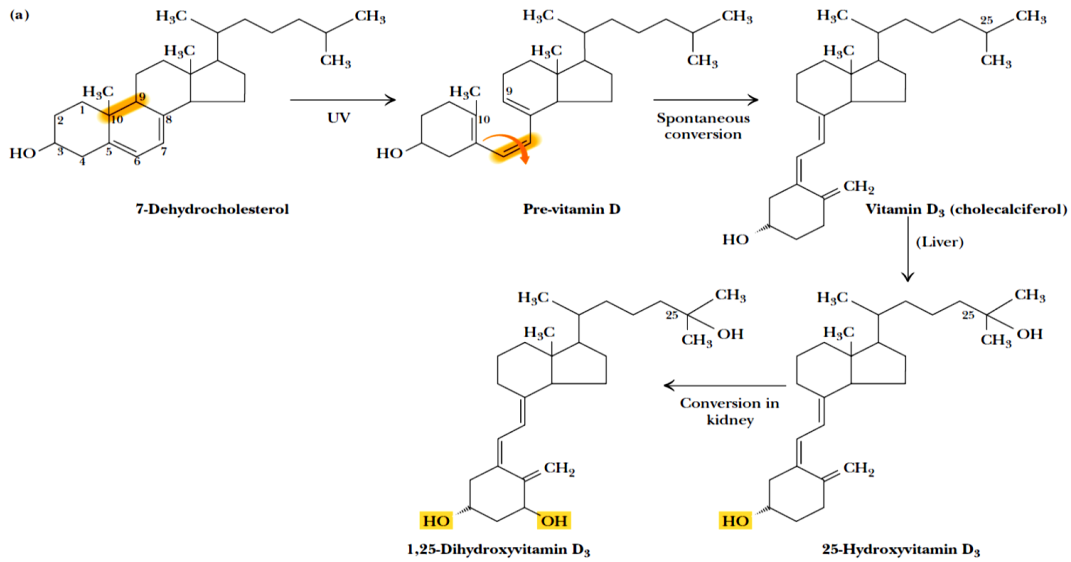
السمية: يؤدي الإفراط في تناول الفيتامين A إلى حدوث تراكمه في الكبد والذي يؤدي إلى حدوث مظاهر سمية تتظاهر بحدوث ألم عظمي، ضخامة كبد وطحال، غثيان والاسهال.

الفيتامين D (Calciferol):

الفيتامين D هرمون سيتروئيدي يعمل على تنظيم التعبير عن جينات نوعية بعد ارتباطه مع مستقبله الذي يتوضع ضمن الخلايا. نميز نوعين للفيتامين D و هما ,D3 (الكولي كالسيفرول) ، D2 (الآرغوكالسيفرول).

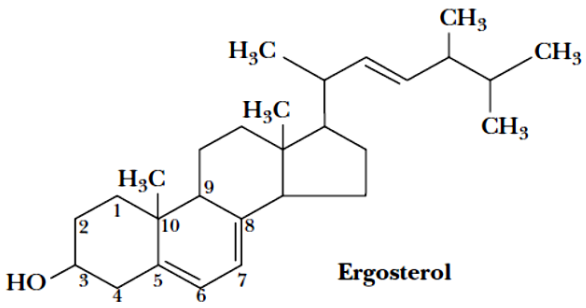
يختلف الشكل D2 عن الشكل D3 بوجود رابطة مضاعفة ومجموعة ميتيل.

يتم إنشاء الفيتامين D3 (الكولي كالسيفرول) في الإنسان و الحيوان بدءاً من الكولسيترول الذي يتأكسد إلى 7-ديهيدروكولستيرول وتحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية تنفتح الحلقة B ويتشكل الكولي كلسيفرول (Vit D3).



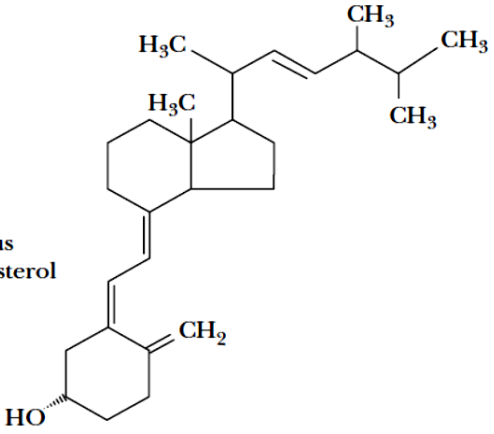
أما في النبات فيتم إنشاء الفيتامين D2 (الإرغوكالسيفرول) بدءاً من الأرغوستيرول وبشكل مشابه تماما لإنشاء Vit D3.

(b)



Ergosterol

Conversion to ergocalciferol via reactions analogous to 7-dehydrocholesterol pathway →

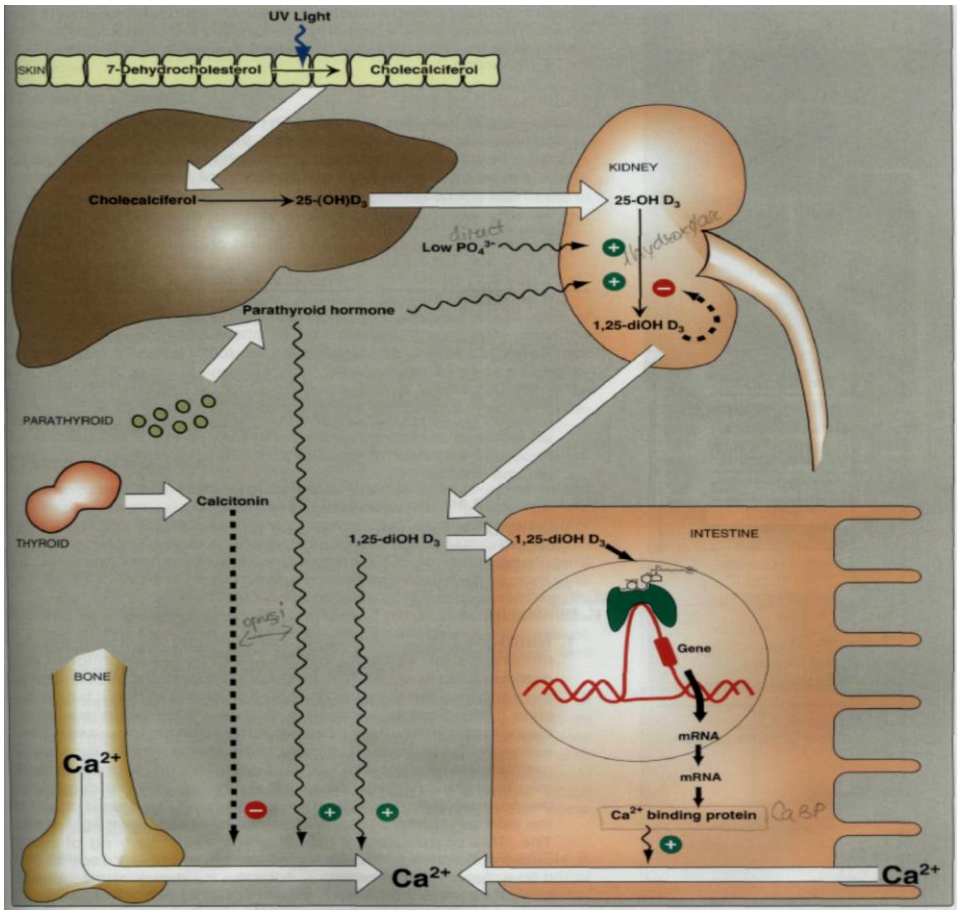


Ergocalciferol (vitamin D_2)

إن المركبين السابقين غير فعالين ويتم تفعيلهما بمرحلتين:

- أكسدة في الموقع 25 بإضافة زمرة هيدروكسيل ويتم ذلك في الكبد بتأثير إنزيم نوعي هو D3-25-hydroxylase
- أكسدة في الموقع 1 بإضافة زمرة هيدروكسيل وتتم العملية في الكلية بتأثير إنزيم نوعي D3-1-hydroxylase

يعمل الفيتامين D3 الفعال وهرمونات جارات الدرق (Parathyroid hormone)PTH والكالسيتونين الدرقي في ضبط معدل لشوارد الكالسيوم والفوسفور في الدم. فهرمون جارات الدرق PTHيفرز استجابة لانخفاض مستوى الكالسيوم في الدم ويعمل على إنتاج الشكل الفعال للفيتامين D3. يعمل الكالسيتريول في الظهارة المعوية كهرمون سيتروئيدي من خلال إحداث التعبير عن بروتين $CalbindinD_{28K}$ الذي يساهم في الامتصاص المعوي للكالسيوم. يتطلب الامتصاص المعوي لشوارد الكالسيوم امتصاصا مترافقا لشوارد الفوسفور المشحونة سلبيا للحفاظ على حالة من التعادل الكهربائي. عندما تنخفض مستويات الكالسيوم البلازمية فإن المواقع الرئيسية للكالسيتريول و PTHهي العظام، حيث يعملان على ارتشاف العظم. يؤثر الكالسيتريول أيضا على الكلى حيث يثبطان من اطراح شوارد الكالسيوم وينشطان إعادة امتصاصه. يعمل الكالسيتونين على خفض المستويات العالية للكالسيوم البلازمي من خلال تثبيط الارتشاف العظمي

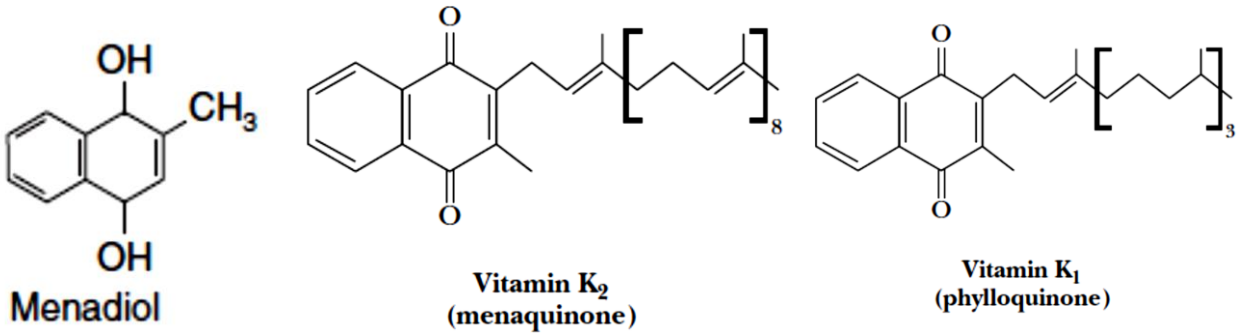


يؤدي عوز فيتامين D3 إلى الإصابة بالرخد (تشكيل مشوه للعظام) عند الصغار، ولين العظام عند الكبار. يؤدي تناول جرعات كبيرة من فيتامين إلى زيادة تركيز شوارد الكالسيوم والفوسفات وحدوث ترسبات كلسيه في الكثير من الأنسجة مثل الأنابيب الكلوية، جدران الشريان الأبهر، الرئتين، الغدد اللعابية.

يوجد فيتامين D في زيت كبد الأسماك، صفار البيض، الحليب ومشتقاته. يصطنع جزء منه في الجلد بعد التعرض لأشعة الشمس.

الفيتامين K(Vit K):

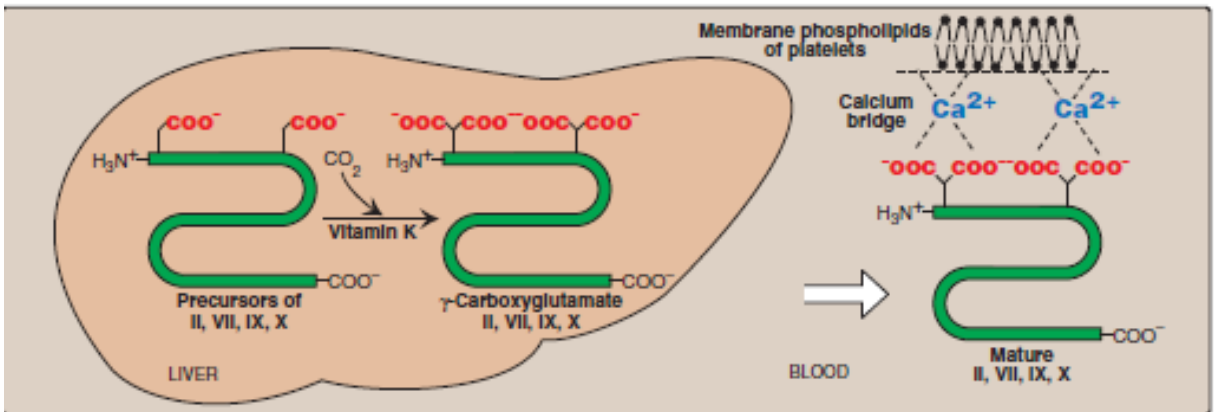
ويسمى العامل المضاد للنزف أو عامل التخثر ويوجد في الطبيعة شكلان من الفيتامين K هما: K1 واسع الانتشار في النباتات ويسمى فيللوكينون (Phyllochinon)، الفيتامين K2 (Menaquinone) تصنعه الجراثيم الأمعاء. يعد كل من K1 و K2 مركب متعدد الإيزوبرن مرتبط مع نواة النافتوكينون. إن فيتامين K3 (Menadiol) فقد صنع في المخابر و استعمل كعلاج في إزالة أعراض نقص الفيتامين K يؤلكل عند تناوله متحولا إلى فيتامين K2. يعتبر الفيتامين K3 منحلا في الماء ويمكن امتصاصه حتى بغياب الشحوم المعوية والصفراء وذلك بخلاف K2, K1.

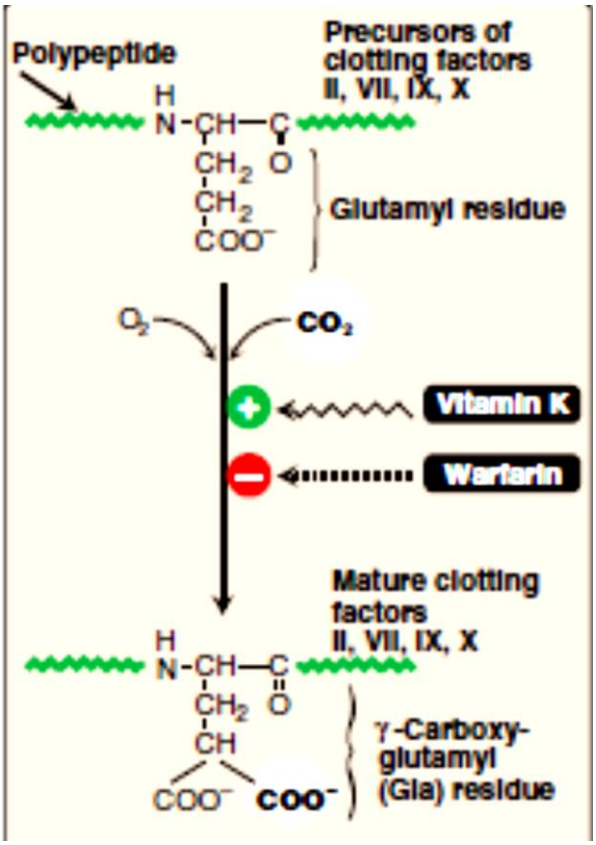


يلعب الفيتامين K دورا في الحفاظ على مستويات الطبيعية من بروتينات عوامل التخثر الدموية التالية:F.II (Prothrombin)، F.VII(Proconvertin)، F. IX (Christmas) F.X (Stuart-Prower) البروتين C و البروتين S و التي تصطنع في الكبد بشكل طلائع بروتينية غير فعالة. إن تحول الأشكال الغير فعالة لعوامل التخثر إلى عوامل فعالة يتطلب تعديلات ما بعد الترجمة لثمالات غلوتامات نوعية. تتظاهر التعديلات السابقة بعملية Carboxylation يتم توسطها من قبل إنزيم Carboxylase يتطلب عمله وجود فيتامين K كتميم إنزيمي مؤديا إلى تشكل غاما كاربوكسي غلوتامات. مما يسمح لهذه البروتينات بربط الكالسيوم على شكل بروتين-كالسيوم الشكل الضروري لإظهار الدور الحيوي لعوامل التجلط وتخثر الدم. تعمل مضادات التخثر مثل الوارافارين Warfarin على تثبيط تفاعل ارجاع Vitamin k Oxide إلى الفيتامين K.

يتم امتصاص الفيتامين K (K1, K2) من الأمعاء بوجود الأملاح الصفراوية و شحوم أخرى من خلال التفاعل مع دقائق الكيلوسية. يمكن لأمراض سوء امتصاص الدسم أن تؤدي إلى حالة عوز الفيتامين K ويمكن أن يترافق سوء الامتصاص الدسم مع سوء الوظيفة البنكرياسية والأمراض الصفراوية أو أي سبب للإسهال الدهني. يمكن كذلك المعالجة المديدة بالصادات الحيوية أن تؤدي غلى حالة من عوز الفيتامين K عند البالغين.

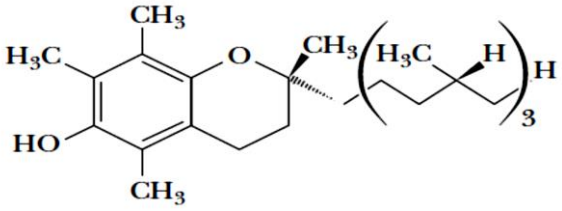
يتواجد هذا الفيتامين في الحبوب زيت دوار الشمس وأوراق الملوخية والملفوف.





الفيتامين E (Tocopherol)

الفيتامين E عبارة عن مزيج من المركبات المشتقة من الإيزوبرن المرتبط مع نواة الكرومان والتي تختلف عن بعضها بتوضع المجموعات الميتيلية على نواة الكرومان. ويعتبر α-Tocopherol من أكثر مركبات الفيتامين E فعالية.



Vitamin E (α-tocopherol)

يوجد الفيتامين E في زيت الذرة، زيت الصويا، القمح، بذور عباد الشمس، صفار البيض، اللحم، المكسرات، الخبز المحضر من القمح الكامل.

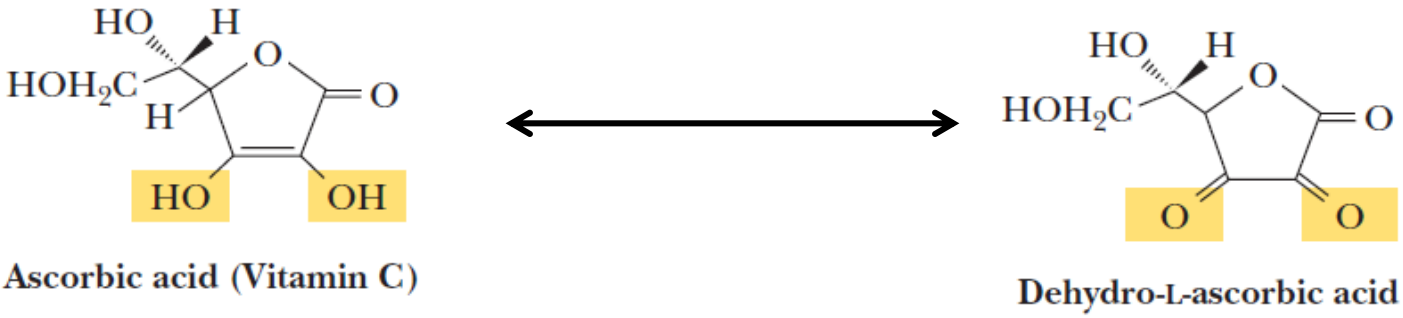
يتم امتصاص الفيتامين E من الأمعاء ضمن الدقائق الكيلوسيه وينقل إلى النسج ومن ثم إلى الكبد. يمكن الكبد أن يصدر الفيتامين E من جديد ضمن الشحوم البروتينية منخفضة الكثافة جداًVLDL. بسبب الطبيعة المحبة للشحوم للفيتامين E فإنه يتراكم في الأغشية الخلوية، الترسبات الشحمية، الشحوم البروتينية الجوالة. إن المكان الرئيسي لتخزين الفيتامين E هو النسج الشحمية.

إن الوظيفة الرئيسية للفيتامين E تتبع كونه مضاد أكسدة طبيعي يعمل على إزالة الجذور الحرة والأوكسجين الجزيئي والتي يؤدي تراكمها إلى تخريب الأنسجة. حيث تلعب الجذور الحرة دورا في الآليات الامراضية للسرطان والأمراض القلبية الوعائية. يتعزز دور فيتامين E كمضاد للأكسدة بوجود السيلينيوم الذي يدخل في تركيب إنزيم الغلوتاتيون بيروكسيداز الذي يعمل كمضاد لتشكيل فوق الأكاسيد، التي تنتج من قبل الجذور الحرة للحموض الدسمة متعددة عدم الإشباع الموجودة في الشحوم الفوسفورية للأغشية الخلوية، ذات التأثير الضار للأغشية والمكونات الخلوية الأخرى. يتركز الفيتامين E في البنى الشحمية التي يوجد فيها الأوكسجين الجزيئي بتراكيز عالية كالكريات الحمراء والجهاز التنفسي.

3- الفيتامينات المنحلة في الماء:

فيتامين C (حمض الاسكوربيك Ascorbic acids)

فيتامين C، يدعى أيضا حمض الاسكوربيك، يشابه في تركيبه سكر أحادي مؤلف من ست ذرات كربون ولكنها تحوي على زمرة إندولية، حيث يشتق من الغلوكوز عن طريق مسلك اليورينيك . يعتبر الإنزيم L-guloconolactone Oxidase مسؤولاً عن تحول غولونولاكتون إلى فيتامين C ولكن غياب هذا الإنزيم يمنع هذا التركيب عند الحيوانات الرئيسية بما فيهم الانسان و عدد من الحيوانات الأخرى مثل الخنزير الغيني، بعض أنواع الخفافيش، الطيور . الأسماك واللافقاريات، مما يتطلب وجود هذا الفيتامين في الغذاء. وهو قابل للتأكسد بسرعة ليشكل حمض الاسكوربيك منقوص الهيدرجين.



Ascorbic acid (Vitamin C)

Dehydro-L-ascorbic acid

وبتلك الوظيفة الرئيسية له عامل مرجع في عدد من التفاعلات الحيوية. يملك الفيتامين قدرة على إرجاع السيتوكروم a, c المسؤولين عن السلسلة التنفسية وارجاع الأوكسجين الجزيئي. كما يدخل الفيتامين C كتميم إنزيمي في تفاعل تشكيل هيدروكسي برولين اعتبارا من ثمالات

البرولين الموجودة في طليعة الكولاجين (كما وجدنا سابقا). مما يجعل الفيتامين C عاملا ضروريا للحفاظ على النسيج الضام، التئام الجروح حيث يعتبر اصطناع النسيج الضام الخطوة الأولى في إعادة بناء النسج المتأذية. يعتبر الفيتامين C ضروريا أيضا لإعادة بناء العظام بسبب وجود الكولاجين في المطرق العضوي للعظام. يدخل أيضا الفيتامين C كتميم إنزيمي في تفاعلات استقلاب التيروزين، اصطناع النورأدرينالين من التيروزين، اصطناع الحموض الصفراوية. يطرح الفيتامين من الجسم على شكل أوكزالات الكالسيوم غير الذوابة (10%) مما يؤهب لتشكل الحصى الكلسية، ولكن الجزء الأكبر من الفيتامين يطرح كما هو أو بشكله المؤكسد.

يتواجد فيتامين C في الخضار كالملفوف، الفليفله الخضراء، البندورة، الحمضيات.

يؤدي عوز الفيتامين C إلى حدوث مرض البثع Scurvy بسبب دور الفيتامين في التعديلات ما بعد الترجمة لبروتين الكولاجين ويتصف ذلك المرض بحدوث تكدم الجلد، تعب عضلي، تورم اللثة، تأخر التئام الجروح، النزف، تخلخل العظام، فقر الدم.

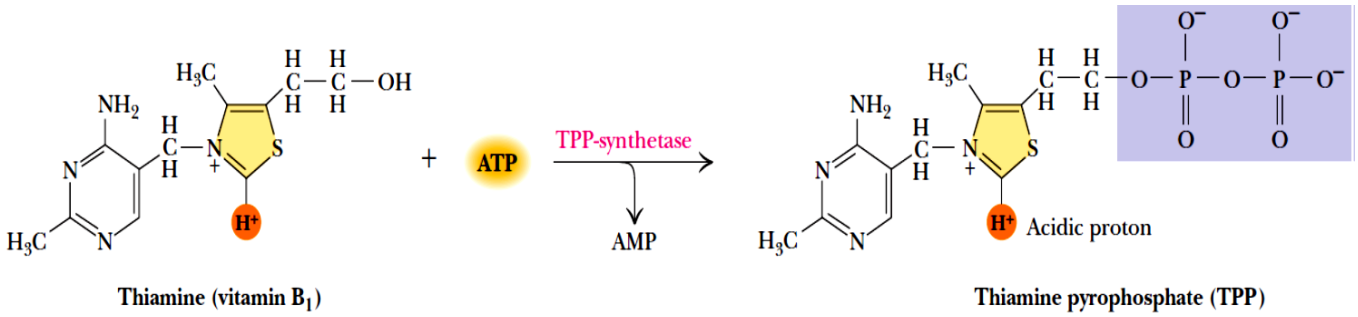
مجموعة فيتامين B

إن الفيتامينات المجموعة B عبارة عن مركبات منحلة بالماء وبالتالي فهي تطرح عن طريق البول ولا تتراكم في الجسم. وتوجد هذه الفيتامينات إما بشكل مفرد او بشكل معقد في العديد من المصادر الطبيعية.

وهي عبارة عن تمائم يؤدي نقصها إلى توقف التفاعلات الاستقلابية التي تنشطها إضافة إلى التهابات جلدية وعصبية (تقصف الشعر وتساقطه)، فقر الدم. نستعرض فيتامينات هذه المجموعة فيما يلي:

فيتامين B1 (التيامين Thaimine):

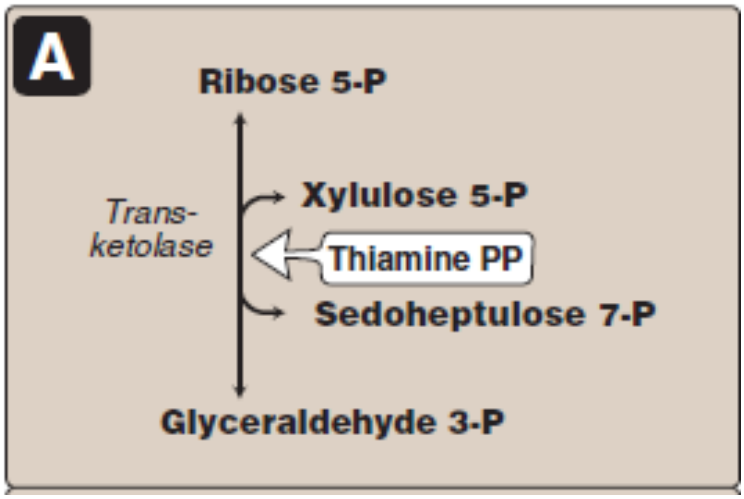
يتألف التيامين من نواة بيريميدين ذات أمين و ميتيل المرتبط بجسر الميتيلين إلى التيازول ذات الميتيل و هيدروكسي الإيتيل. هذا الفيتامين لا يكون فعالا إلا إذا تأستر بالفوسفور حيث يتحد مع زمرتي فوسفات ليشكل التيامين ثنائي الفوسفات (Thiamin Pyrophpsphate) ويرمز له اختصارا (TPP) ويعرف أيضاً ب: تميم الكاربوكسيلاز Cocarboxylase.



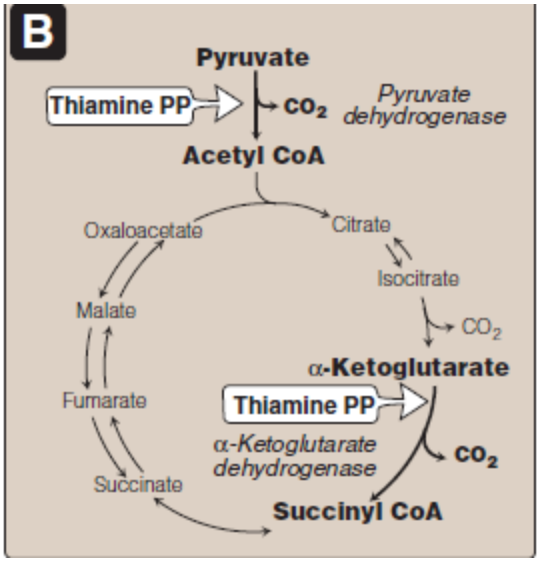
Thiamine (vitamin B_1) — Thiamine pyrophosphate (TPP)

يتم كذلك تحول الفيتامين التيامين إلى الشكل الفعال TPP بسرعة في الدماغ والكبد بوساطة إنزيمات نوعية هي Thiamin diphosphotransferase. تكون ذرة الأزوت في نواة التيازول مشحونة ايجابيا وهي تعمل كمتقبل للإلكترون في التفاعلات التي يكون فيها TPP كتميم إنزيمي، يملك البروتون المرتبط على ذرة الكربون 2 من نواة التيازول خواصاً حمضية وعندما ينزع من هذا الكربون فإن ذلك يترافق مع تشكل شاردة الكربانيون والتي تكون جاهزة للتفاعل مع زمرة كاربونيل يساعد على ثبات شاردة الكاربانيون وجود ذرة الآزوت المشحونة ايجابياً في نواة التيازول.

مثال الانزيمات التي تتوسط نقل الخلون Transketolase في مسلك البنتوز فوسفاتي عمل المسلك السابق على توليد الطاقة واختزانها على شكل NADPH الذي يعتبر ضروريا لأنه مانح للإلكترونات في تفاعلات الاصطناع الحيوي.



يقوم التيامين ثنائي الفوسفات بعمله كتميم إنزيمي في التفاعلات الإستقلابية التي تتطلب نزع ال CO_2 من الحموض ألفا كيتونية (كحمض البيروفيك)



كذلك يلعب TPP دورا هاما كتميم إنزيمي في دورة كريبس حيث يترافق مع إنزيمات α-ketoacid dehydrogenase التي تتواسط نزع الكاربوكسيل من الحموض الخلونية ألفا (تتحول بيروفات في هذا التفاعل إلى Acetyl CoA) وكذلك أيضا تحول ألفا –كيتو غلوتارات إلى سوكسنيل تميم أ Succinyl-CoA

عدا عن ذلك يقوم TPP بأكسدة الزمر الكيتونية ويتداخل في استقلاب البورين وتوزع الماء وفي نقل السيالة العصبية ويعمل كتميم لتفاعلات نقل ونزع الألدهيد.

يتواجد في الأرز والقمح غير المقشورين وفي السمك والحليب، اللحوم والبيض.

يحدث عوز الفيتامين B1 الهزال الرزي والمعروف باسم BeriBeri الذي يبدو باضطرابات عصبية ناجمة عن تنكس الأغماد النخاعية للألياف العصبية المحيطة والمركزية على السواء مما يجعل عديدا من الأعصاب متنبها باستمرار محدثا آلام منتشرة ومتشعبة على مسير العصب نفسه. توجد ثلاثة أشكال لمرض ال BeriBeri:

1- الشكل الجاف: يصيب بشكل خاص كبار العمر، يتظاهر بحدوث اعتلال أعصاب محيطي (التهاب الأعصاب)، ضمور عضلي، شلل سفلي.

2- الشكل الرطب: يتظاهر بحدوث اعتلال أعصاب محيطي، تضخم القلب وحدوث حالة من اخفاق القلب الاحتقاني

3- الشكل الطفلي: ويشاهد عادة عند الولدان الين يغذون عن طريق الإرضاع الوالدي و الذين تعاني أمهاتهم من وجود حالة من عوز التيامين ، يعاني مثل هؤلاء الأطفال في حال عوز بالتيامين لديهم من حدوث الإخفاق القلبي.

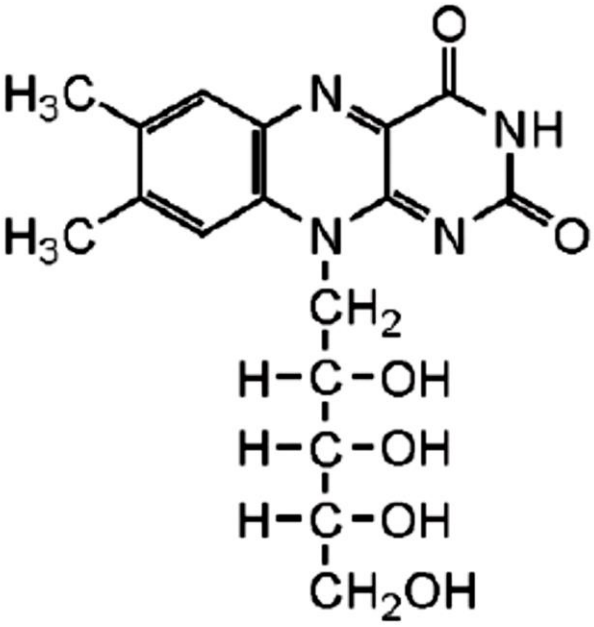
من الأمراض الأخرى لها علاقة بعوز التيامين متلازمة Wernicke-korsakoff المعرفة باسم بالاعتلال الدماغي ويتواجد هذا المرض بشكل شائع عند الكحوليين المزمنين بسبب نمط الحياة الفقيرة بالغذاء والغني بالسكريات (الرز والكحول)

يثبط الكحول عمل إنزيم ATPase في الأمعاء وأخيراً يمكن لعوز أن يتنشأ نتيجة التناول المفرط للأسماك النيئة والحاوية على إنزيم التيامين Thiaminase.

فيتامين B2 (الريبوفلافين Riboflavin):

يتركب من كحول سكريدي D– ريبيتول المشتق من الريبوز ومرتبط بحلقة ايزو الوكسازين برابطة N –غليكوزيدية في الذرة رقم 9 ، وهو صبغ ذو لون أصفر ويتفكك بتعريضه للأشعة المرئية.

يصطنع في النباتات و الكائنات المجهرية ولا يصطنع من قبل الإنسان، يتواجد في الحبوب، اللحوم، الألبان، الخضروات، البيض، و يستحصل عليه تجاريا من الوسط المغذي لبعض العضويات الدقيقة التي تنتجه بمردود جيد.

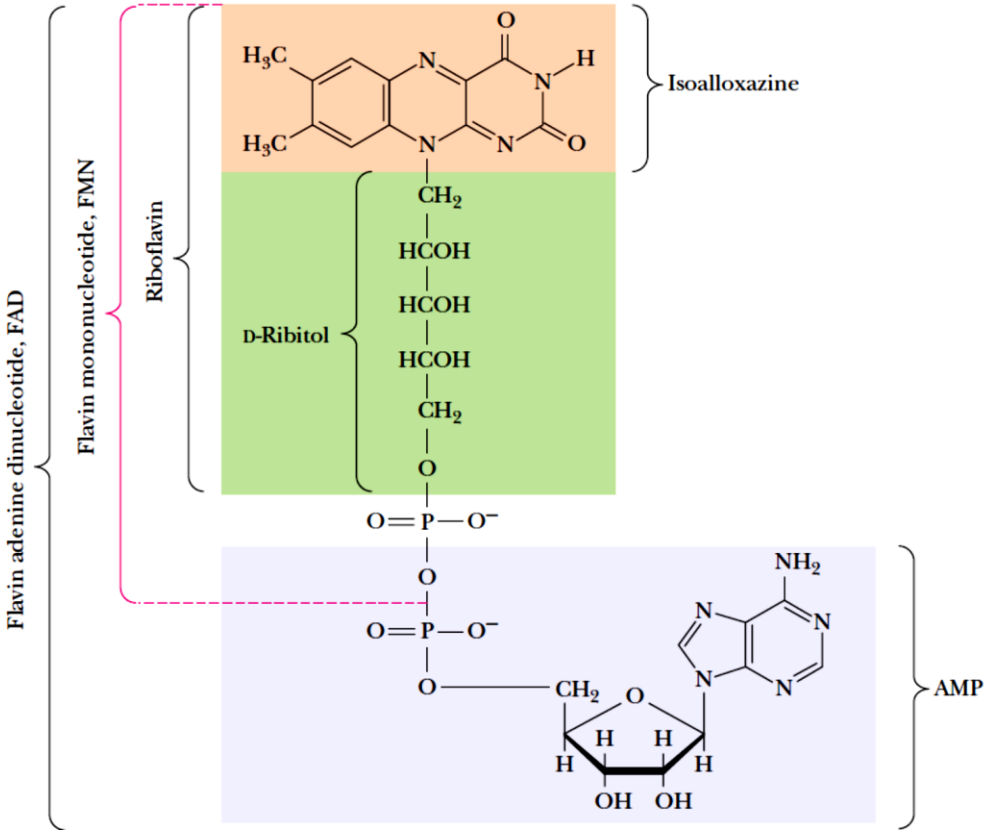


Riboflavin

الريبوفلافين يشكل تميمين إنزيمين مهمين معروفين باسم المرافقات الفلافينية. أولهما فلافين أحادي النيكليوتيد (Flavin-mononucleotide) ويرمز له ب FMN ويتكون من ريبوفلافين 5`-فوسفات ، حيث يتشكل FMN في الأمعاء بعملية فسفرة للريبوفلافين ، وثانيهما هو FAD وهو رمز يشير إلى التميم فلافين أدينين ثنائي النيكليوتيد (FAD هو FMN + AMP)

إن الانزيمات التي تتطلب وجود FMN أو FAD كتمائم إنزيمية تعرف بالفلافوبروتينات و تحوي العديد من تلك الإنزيمات في بنيتها الكيميائية أيونات الحديد وبالتالي تدعى Metallflavoproteins.يدخل كل من FAD, FMN كتميم إنزيمي لإنزيمات الأكسدة و الإرجاع مثال أوكسيداز الحموض الامينية وعملية الإرجاع هذه تتم باستقبال ذرتي الهيدرجين من قبل ذرتي النتروجين رقم (1، 10) المتصلين بروابط مضاعفة مع ذرات الكربون في الجذر ايزوالوكسازين.

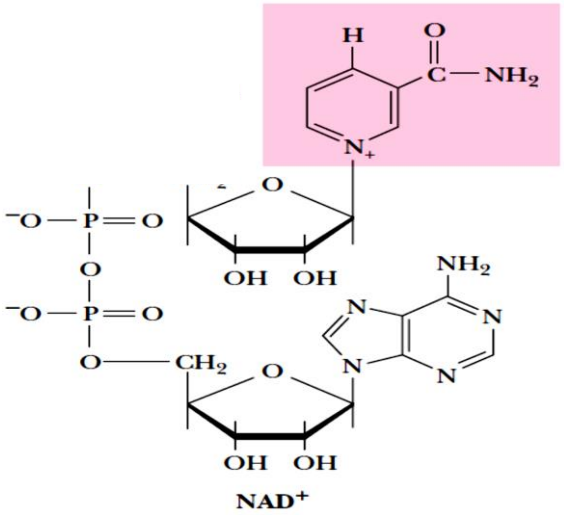
إن عوز فيتامين B2 يبدو خشونة في الجلد الناعم، سيلان دهني من المسامات الجلدية، تشقق الشفاه، التهاب الأغشية المخاطية للفم، فقر الدم.



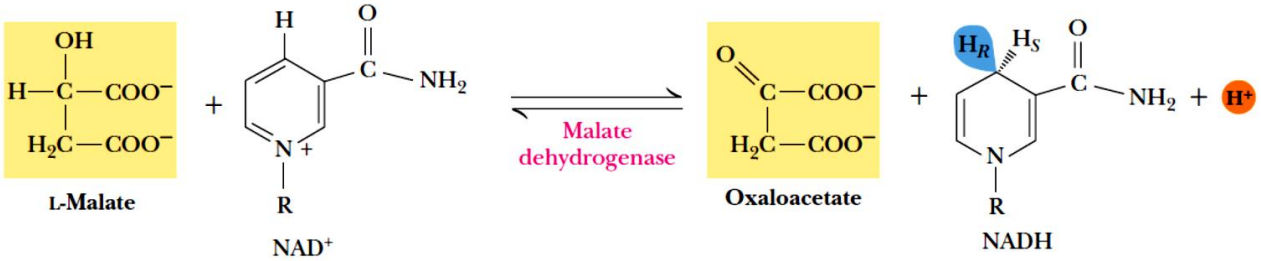
فيتامين B3 (النياسين Niacin) أو PP:

ويعرف باسم حمض النيكوتين وهو العامل الواقي من مرض البلاغرا (PP) (Pellaqra Preventive Facotor) و يتكون النياسين من حلقة بيريدين يتوضع عليها في الموضع رقم 2 زمرة كربوكسيل، كما يتكون الشكل الآخر للنياسين وهو نيكوتين أميد من استبدال زمرة الكربوكسيل بزمرة كربوكساميد.

ويكون لهذا التميم الإنزيمي شكلان أحدهما التميم الإنزيمي الأول ويرمز له NAD^+ وهونيكوتين أميد أدينين ثنائي النيكليوتيد، وثانيها التميم الإنزيمي الثاني و يرمز له اختصاراً ب NADP وهي الأحرف الأولى من جملة نيكوتين أميد أدنين ثنائي النيكليوتيد المفسفر NicotinamidAdenine Dinucleotide Phosphate. كما يبين الشكلين التاليين:



يلعب كل منهما دورا هاما في معظم تفاعلات الأكسدة و الإرجاع حيث يستطيعان نقل الهيدرجين من ركيزة إلى أخرى عن طريق إنزيم ديهيدروجيناز. تتضمن علية الأكسدة و الإرجاع الإضافة العكوسة لشاردة الهيدريد إلى حلقة البيريدين إضافة إلى تولد لبروتون الحر



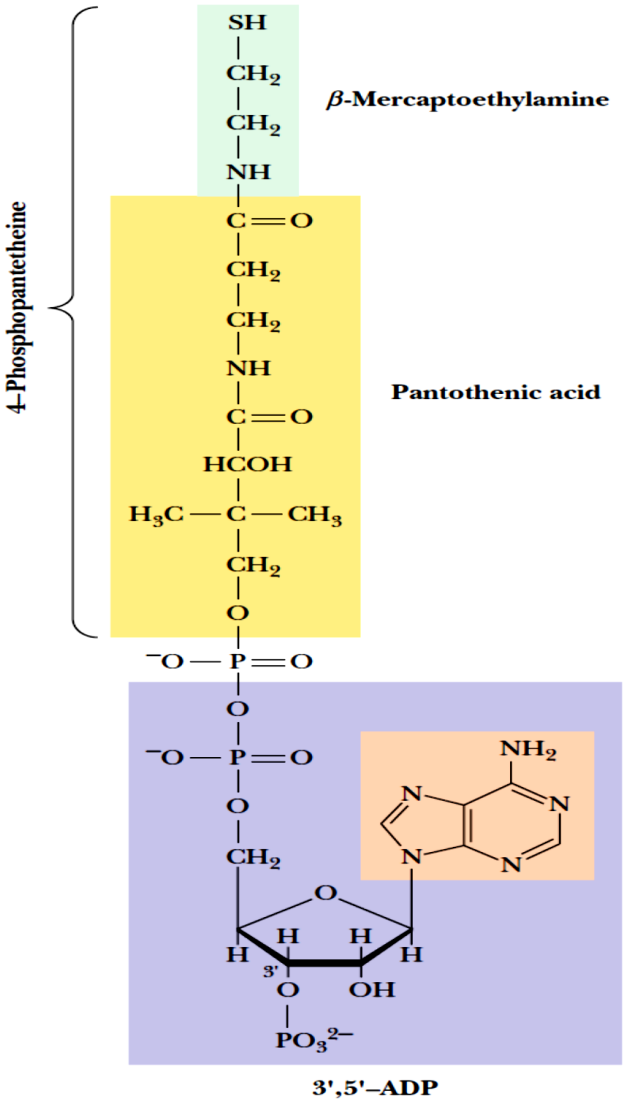
تؤدي العديد من الحالات الفيزيولوجية مثل مرض Hartnup و المتلازمة السرطاوية الخبيثة Malignant Carcinoid Syndromبالإضافة إلى بعض المعالجات الدوائية كتناول الايزونيازيد . الذي يستخدم لمعالجة الإصابة بمرض السل إلى حالة من عوز النياسين. في مرض Hartnup فإن امتصاص التروبتوفان يضعف و في حالة المتلازمة السرطانية الخبيثة فإن استقلاب التربتوفان يتغير مؤديا إلى اصطناع المفرط للسيروتونين. يؤدي إعطاء حمض النيكوتين بجرعات دوائية تتراوح ما بين 2-4 gr يوميا إلى انخفاض مستويات الكولسترول البلازمية و يعود ذلك إلى التقليل من تحريك الحموض الدسمة من النسيج الشحمي ولكن تلك المعالجة تؤدي إلى نفاذ مخازن الغليكوجين و الشحوم في العضلات الهيكلية و القلبية مما يلاحظ وجود ارتفاع في مستويات سكر الدم وحمض البول عند المعالجة بحمض النيكوتين مما يجعل هذا عائقا أمام استخدام حمض النيكوتين لمعالجة الأشخاص السكريين أو المصابين بالنقرص.

يسبب عوز النياسين البلاغرا والذي تتضمن أعراضه: نقص الوزن ، اضطرابات هضمية، إلتهاب الجلد، الاكتئاب. يتواجد في اللحوم ، السمك، الحبوب، الحليب، البيض.

فيتامين B5(حمض البانتوتينك Pantothenic acid):

يتشكل حمض البانتوتينك من ارتباط حمض البانتويك مع β- ألانين برابطة أميدية، ترجع أهمية هذا الحمض إلى أنه يدخل في مكونات مرافق الإنزيم أ CoA الذي يقوم بعمل مانح للأستيل ومتقبل له ويرمز في حالته الحرة بالرمز CoA-SH الذي يتركب من (أدينين ، ريبوز 3-فوسفات، 5`-بيروفوسفات ،حمض البانتوتينك، ثيو ايتانول أمين) وكذلك المكون للبروتين الحامل للأسيل ACP

إن مجموعة المركبتو هي الفعالة في هذا المرافق الإنزيمي إذ تنشط الأحماض الكربوكسيلية حيث يتم نقل مجموعة الأسيل إن أشهر مركباته هو أسيل كو انزيم أ



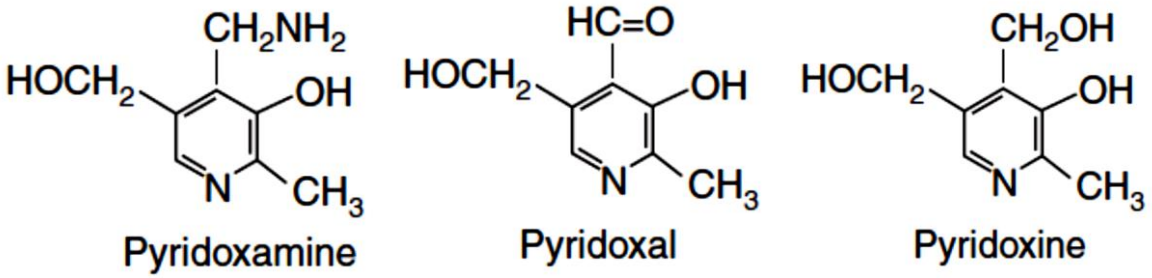
يتواجد في النسج الحيوانية ، اللحوم، الحبوب ، البقوليات.

نقصه يؤدي إلى تقصف الشعر، وفقدان الشهية للطعام،

فيتامين B6 (البيريدوكسين Pyridoxine):

هناك ثلاث مشتقات بيريدينية للفيتامين B6 وهي:

- البيريدوكسين (Pyridoxine)البيريدوكسال (Pyridoxal)البيريدوكسامين (Pyridoxamine)



التي تشكل بمجموعها سلفا لتميم البيريدوكسال فوسفات (الشكل الفعال) ، يرمز له ب PLP ، الضروري في العديد من التفاعلات الاستقلابية الضرورية. يتطلب تشكل بيريدوكسال فوسفات إنزيم بيريدوكسال كيناز و وجود ATP .وكمثال على دور الحيوي لفيتامين B6 نورد هنا كل من

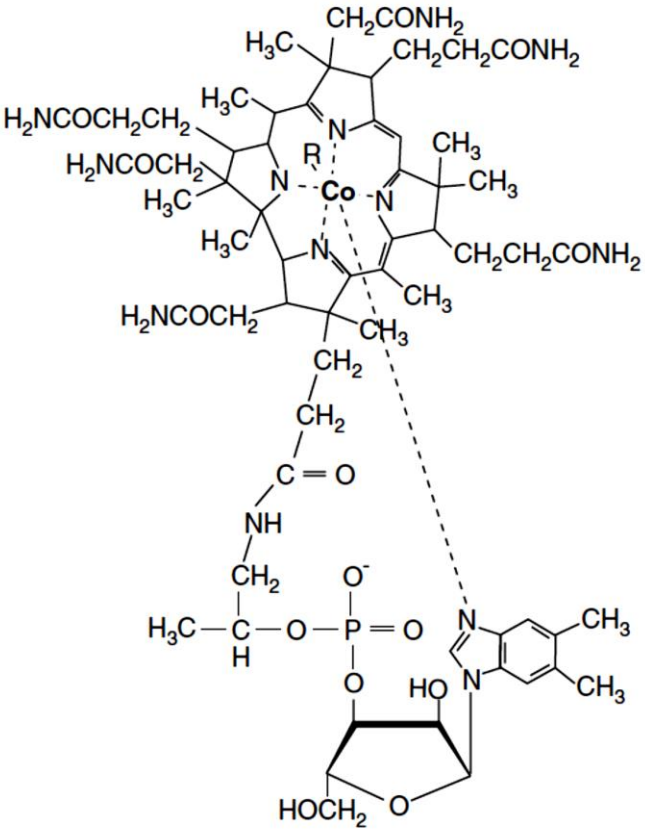
1. يعمل PLP كتميم إنزيمي للإنزيمات التي تتوسط تفاعلات نقل الأمين Transaminase الضرورية لاصطناع و استقلاب الحموض الأمينية.
2. يعتبر البيريدوكسال فوسفات كتميم إنزيمي للانزيمات التي تتوسط نزع مجموعة الكربوكسيل بمساعدة الإنزيم المختص دي كربوكسيلاز وبذلك يتم تقصير سلسلة الحمض الأميني إلى سلسلة أقل كربونا وخصوصا نزع الكاربوكسيل للحموض الأمينية التيروزين، الأرجينين، حمض الغلوتامي.
3. يلعب البيريدوكسال فوسفات دوراً في تحلل الغليكوجين، حيث يعمل كتميم إنزيمي لإنزيم غليكوجين فوسفوريلاز
4. يتطلب وجود الفيتامين B6لاصطناع النياسين اعتبارا من الحمض الأميني التربتوفان.
5. يتطلب وجود الفيتامين B6 لاصطناع النواقل العصبية مثل السيروتونين، الدوبامين، و الأدرينالين
6. يسهم الفيتامين B6 في انقاص مستويات الهوموسيستئين Homocysteineفي الدم بتحويلها إلى السيستئين مما يقلل من مخاطر الإصابة بأمراض القلب
7. أن اصطناع الهيم الجزء الغير بروتيني من خضاب الدم يتطلب الفيتامين B6 و بغياب كميات كافية من هذا الفيتامين فان الكريات الحمراء تصبح صغيرة الابعاد و غير قادرة على القيام بوظائفها الطبيعية مؤديا إلى حدوث فقر دم صغير الكريات ناقص الصباغ

يوجد الفيتامين B6 في الحبوب والفول السوداني، الذرة ، اللحوم ، الأسماك، و الخضار الخضراء.

يستعمل B6 لمعالجة الالتهابات الجلدية ، البلاغرا الكورية، والتسمم.

فيتامين B12 (الكوبالامين Cobalamin):

يتألف من معقد رباعي لحلقة البيرول (تدعى أيضا حلقة الكورين Corrin ring) والحاوية في مركزها على شاردة الكوبالت. يصنع الكوبالامين بواسطة الأحياء الدقيقة بشكل كامل، لذلك فهو لا يوجد في النباتات. يخزن الكوبالامين في الكبد الحيوانات مرتبطا إلى بروتين بشكل ميتيل كوبالامين ، أدينوزيل كوبالامين ، و هيدروكسي كوبالامين.



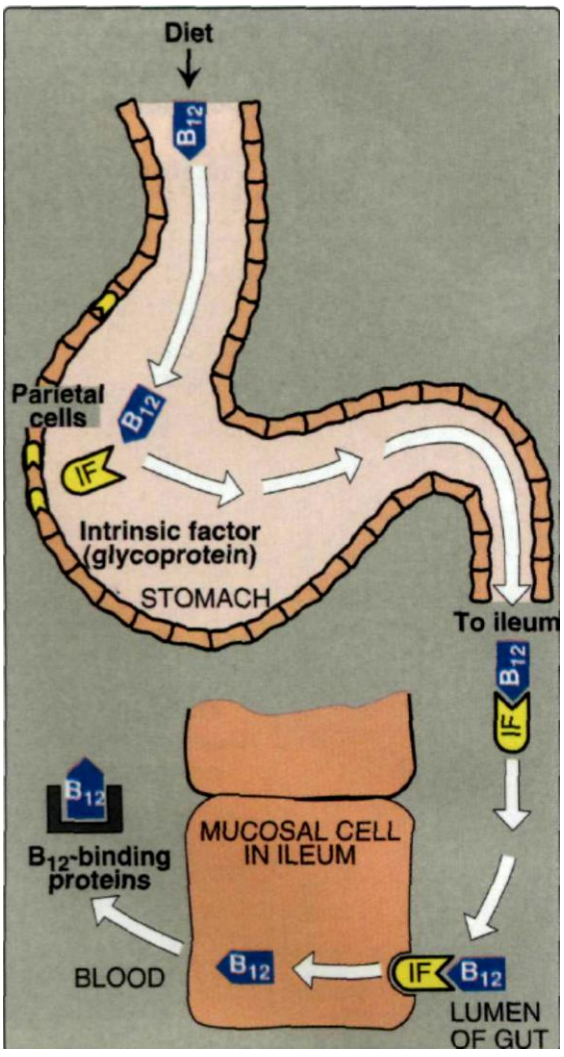
يمكن الحصول على فيتامين B12 من تناول المنتجات الحيوانية كالكبد، اللحوم الحمراء، والأسماك.

عادة ما يتصل مع شاردة الكوبالت زمرة السيانو فيتشكل السيانو كوبالامين الذي يعمل كتميم في تفاعلات مثل نقل الميتيل.

هنالك أمران هامان حول تأمين امتصاص الفيتامين B12 عبر الزغابات المعوية من جهة، ونقله في الدم من جهة ثانية.

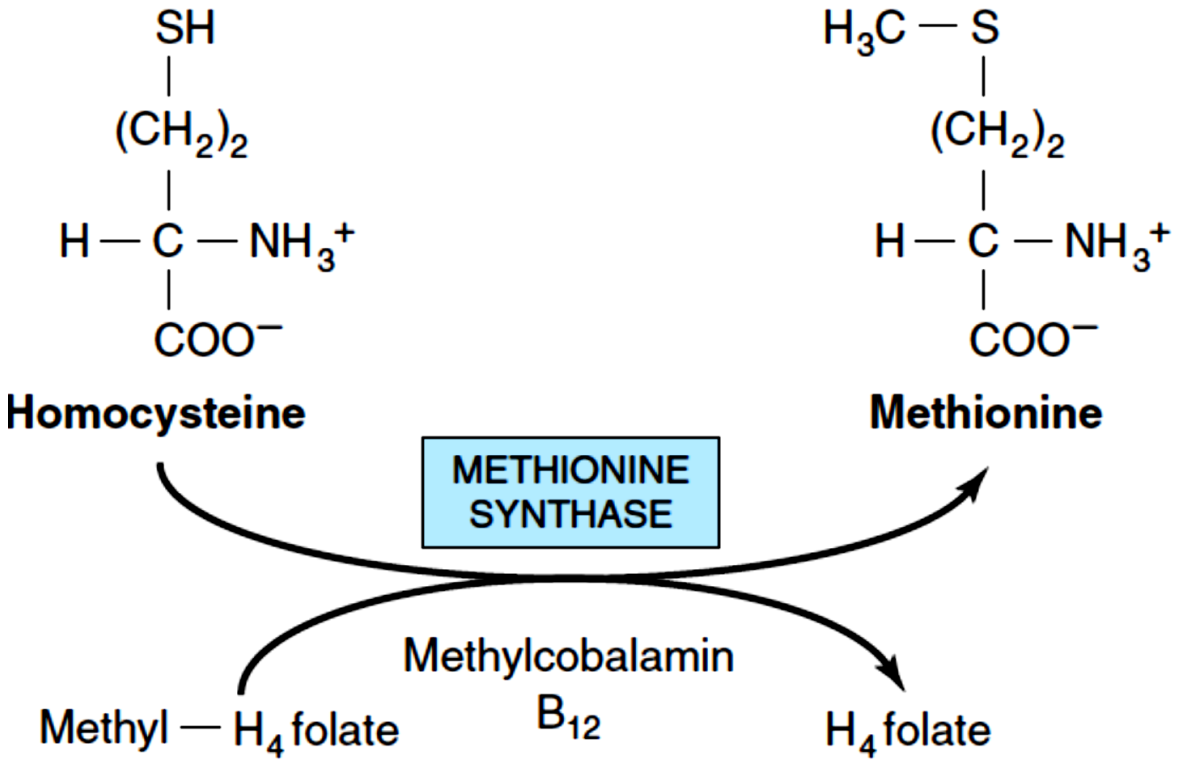
الأمر الأول: عند تناول وجبة غنية باللحوم الحيوانية فإن Vit. B12 يخضع إلى عملية حلمهة من قبل الحمض المعدي أو في الأمعاء من قبل التريبسين لتحرر هذا الفيتامين من البروتين المرتبط به. ويرتبط بعد ذلك B12 مع بروتين سكري يدعى العامل الداخلي intrinsic factor ليشكل المعقد B12-IF Complex يؤمن الحفاظ على الفيتامين B12 من التخريب في الأمعاء و تأمين امتصاصه من قبل الزغابات المعوية عن طريق مستقبلات نوعيه وخاصة بالعامل الداخلي.

الأمر الثاني: فبعد امتصاص فيتامين B12 ودخوله تيار الدم يتحد مع ناقل نوعي به هو ترانسكوبالامين IIليشكل المعقد B12- Transcobalamin Complex يؤمن نقله في الدم إلى سائر أنحاء الجسم و يخزن في الكبد بعد ارتباطه مع Transcobalamin I.



يوجد تفاعلان هامان سريريا في الجسم، يتطلبان وجود Methyl cobalamin و Adenosyl Cobalamin الأشكال الفعالة للفيتامين B12 كتمائم إنزيمية.

a) تفاعل تحول Homocysteine إلى Methionin الذي يتم بوساطة إنزيم Methionine Synthase بوجود الميتيل كوبالامين كتميم إنزيمي. في التفاعل السابق يتم أولا نقل مجموعة الميتيل من N^5-methyltetrahydrofolate إلى Hydroxycobalamin. يخفض التفاعل السابق من مستويات Homocysteine البلازميه مما يقلل من مخاطر الإصابة بمرض القلب الإكليلي. يفيد التفاعل السابق أيضا في الحفاظ على مخزون الميتيونين من جهة ويؤمن توفر Tetrahydrofolate (THF) الضرورية لاصطناع الأسس البورنية و البيريميدينية و الحموض النووية.



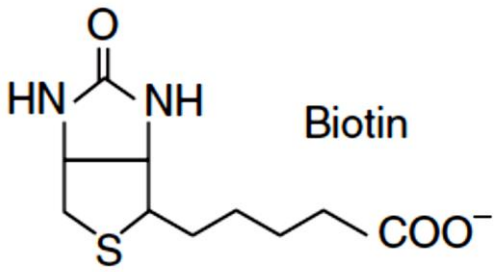
b) تفاعل تحول Methylmalonyl-CoA إلى Succinyl-CoA الذي يتم بوجود تميم إنزيمي deoxyadenosylcobalamin وبوساطة إنزيم L-Methyl-Malonyl-CoA-Isomerase

يمكن للكبد تخزين الفيتامين B12 حتى فترة ست سنوات لذا فإن عوز هذا الفيتامين يكون نادرا. بالإضافة لذلك يطرح هذا الفيتامين في الصفراء ليصل إلى الأمعاء الدقيقة ويعاد امتصاصه من جديد. إن السبب الرئيسي لعوز هذا الفيتامين هو النقص في إنتاج العامل الداخلي في المعدة. يترافق نقص إنتاج العامل الداخلي مع حالة تدعى اللاكلوريدية الناتجة عن التقدم في العمر.ينجم عن العوز الشديد لفيتامين B12 حدوث

مرض الدم الوبيل Pernicious anemia الذي هو عبارة عن فقر دم تضخم الأرومات. يحدث فقر الدم الوبيل نتيجة إضعاف عملية اصطناع DNA بسبب توقف الاصطناع الحيوي للبورين و البيريميدين. يتصف فقر الدم الخبيث بوجود كريات حمراء كبيرة ووجود أرومات ضخمة في الدم ونقي العظام . يبدأ التنكس العصبي بعد مرور حوالي 3 سنوات من بداية فقر الدم ويحدث الموت بعد 5-2 سنوات في حال عدم المعالجة.

يعتبر Methylmalonyl-CoA مثبطا تنافسيا ل Malnoyl-CoA في عملية اصطناع الحيوي للحموض الدسمة. فإن هذا سوف يؤدي إلى تخريب فعلي لغمد النخاعين من خلال تشكل حموض دسمة متفرعة السلسلة يمكن لها أن تغير من البنية الطبيعية لأغشية الخلايا العصبية.

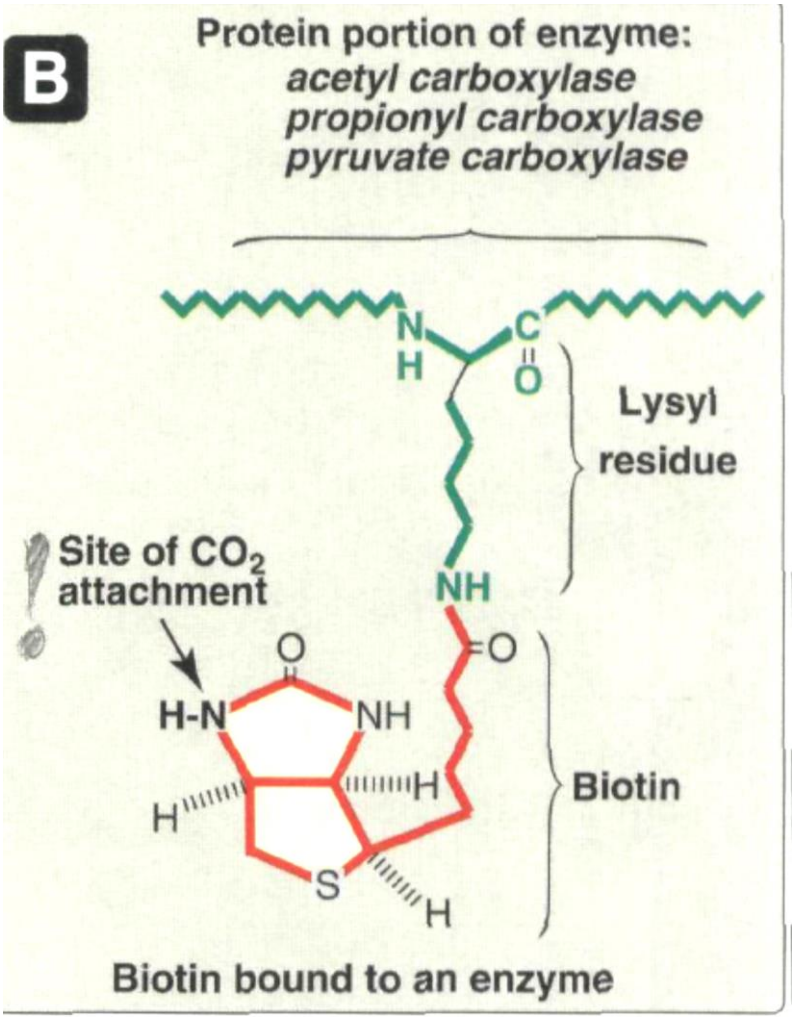
البيوتين Biotin:



البيوتين ويسمى أيضا ب الفيتامين H، هو مشتق ايميدازولي و يعد تميماً أنزيميا لبعض التفاعلات الكربكسلة. حيث يقوم البيوتين بوظائفه كمكونة لإنزيمات نوعية التي تحفز تفاعلات الكربوكسيلاز. ترتبط شاردة الكربوكسيلات إلى N^1 في البيوتين مولدة إنزيم مفعل هو Carboxybiotin-Enzyme. مثال كربوكسيلاز البيروفات.

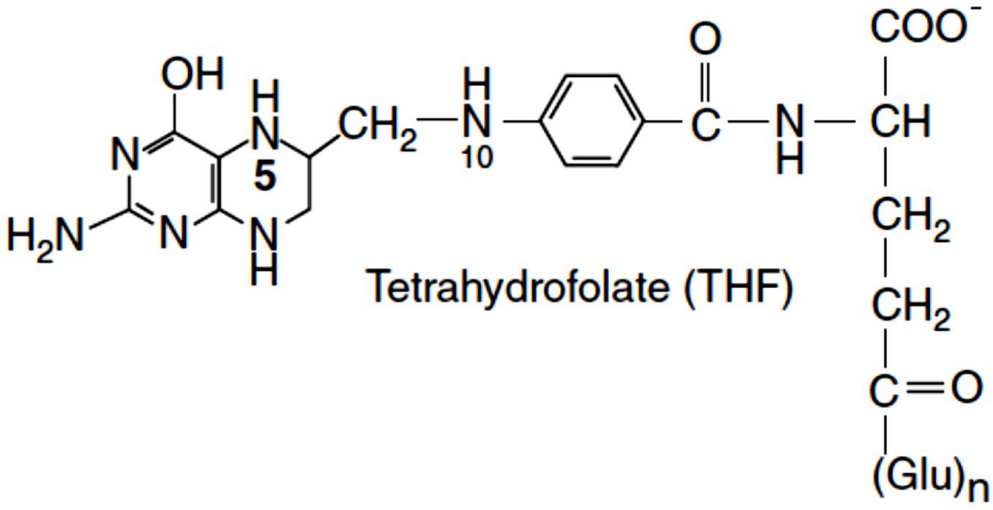
يتواجد في البندورة، صفار البيض، النسيج الحيواني.

عوز البيوتين يؤدي إلى التهابات الجلدية و الاكزيما.



حمض الفوليك Folic acid:

يتألف من ارتباط حمض بتيرويك Pteroic acid ، الناتج عن اقتران حلقة البتيريدين Pteridine ring مع حمض بارا أمينو بنزويك Para-aminobenzoic acid (PABA)، مع حمض الغلوتام Glutamic acid.



Tetrahydrofolate (THF)

يوجد حمض الفوليك في الخضار الورقية الداكنة مثل السبانخ، كبد الحيوانات و البيض و الحبوب الكاملة. يوجد حمض الفوليك المختزن في الكبد أو المتناول مع الأطعمة يشكل متعدد الغلوتامات. تزيل خلايا المخاطية المعوية بعض ثمالات الغلوتامات من خلال تأثير الإنزيم Conjugase ليشكل حمض الفوليك وحيد الغلوتامات ويمتص من خلال الغشاء القاعدي للخلايا الظهارية المعوية ومن ثم الوصول إلى الدم. لنقل حمض الفوليك إلى الدم فإن مجموعة ميتيل يجب أن ترتبط به. وبهذا الشكل فإن حمض الفوليك ينتقل إلى الكبد و بقايا الخلايا . يتم إرجاع حمض الفوليك ضمن الخلايا و خصوصا الخلايا الكبدية إلى (Tetrahydrofolate (THF الشكل الفعال لحمض الفوليك و ذلك من خلال تأثير إنزيم Dihydrofolatereductase (DHFR) الذي يتطلب عمله وجود تميم الإنزيمي NADPH. بدون وجود الفيتامين B12 فإن الفولات تبقى مرتبطة إلى المجموعة الميتيلية و لا يمكن ان تتحول إلى الشكل الفعال و تحتجز ضمن الخلايا بدون القدرة على استخدامها. إن عمل مشتقات THF يتمثل بنقل وحدات مؤلفة من كربون واحد (Methyl, Methylene, Methenyl, Formyl, Formimino) خلال الاصطناع الحيوي. حيث تعتبر تفاعلات نقل كربون واحد ضرورية للاصطناع الحيوي للسيرين، الكولين ،الميتونين، الغليسين، النيكليوتيدات البورينية، (Deoxy thymidine monophosphate (dTMP.

عوز الفولات نادر بسبب وجودة بكميات كافية في الغذاء. يمكن أن تودي العادات الغذائية السيئة عند الكحوليين المزمنين إلى حالة من عوز الفولات. يؤدي عوز الفولات إلى مضاعفات مشابهة للأعراض الناتجة عن عوز فيتامين B12 تتمثل بحدوث فقر الدم الذي يتصف بالتهاب اللسان، الفم، تصبغ الجلد، إسهال، اكتئاب، الاضطرابات في الوظيفة العصبية. يؤثر عوز الفولات في اصطناع DNA بسبب إضعاف اصطناع dTMP الذي يؤدي إلى توقف دورة الخلية في الطور S. وكذلك يؤدي عدم اصطناع ال DNA خلال نضج الكريات الحمراء إلى كريات حمراء كبيرة الحجم.

الطاقة الحيوية و الاستقلاب ودورة حمض الليمون

1. الطاقة الحيوية (الترموديناميك الكيمائي 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 التقلص العضلي و نقل السيالة العصبية، و تفاعلات النقل الفعال تحصل على الطاقة اللازمة لحدوثها خلال الارتباط الكيميائي أو اقتران 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 المتعددة ⟵ 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)

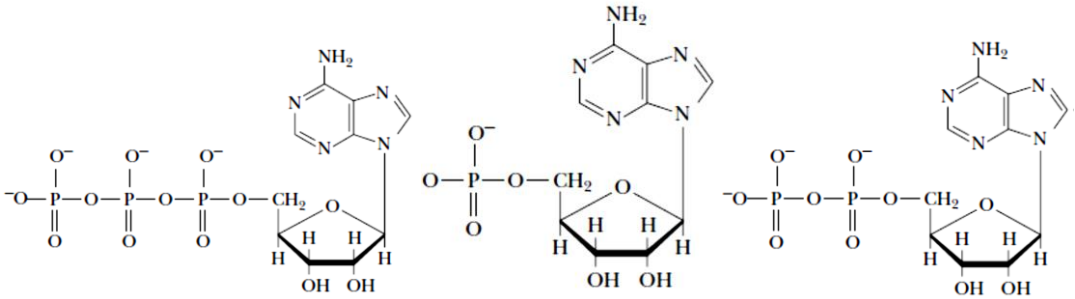
c) أكسدة أستيل التميم أ Acetyl Co A: ينتج عن أكسدة أستيل التميم أ بوجود مجموعة من الإنزيمات ،التي تشكل مع بعضها دوره حمض الليمون Tricarboxylic acid cycle، مكافئات مرجعة ($NADH$,$FADH_2$, GTP). تعاد أكسدة التمائم السابقة بالسلسلة التنفسية حيث يتم نقل المكافئات المرجعة إلى الأوكسجين الجزيئي ليتشكل بالنهاية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

ملاحظة : االفائض 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 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.



ATP ADP AMP

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.

$$\text{Glucose} + \text{Pi} \longrightarrow \text{Glucose-6-Phosphate} + \text{water} \quad (\Delta G = +13{,}8\ \text{Kj/mol})$$

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

$$\text{ATP} \longrightarrow \text{ADP} + \text{Pi} \quad (\Delta G = -30{,}5\ \text{kj/mol})$$

عندما يقترن التفاعلان السابقان بوساطة إنزيم هيكسوكيناز يمكن لفسفرة الغلوكوز أن تجري بتفاعل معطي للطاقة بشدة

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \longrightarrow \text{Glucose-6-Phosphate} + \text{ADP} \quad (\Delta G = -16{,}7\ \text{Kj/mol})$$

نلاحظ أن الطاقة الحرة المعيارية الناتجة عن حلمهه ال ATP تقدر ب 30,5 Kj/mol لكل من مجموعة من مجموعتي الفوسفات النهائيتين.إن القيمة الوسطية للطاقة الحرة لحلمهة الATP تتصف بدلاله حيوية هامة مقرنة مع مركبات الفوسفات العضوية الأخرى. يبين الجدول التالي قيم الطاقة الحرة المعيارية لحلمهة العديد من المركبات الفوسفات الحيوية الهامة.

Compound	$\Delta G^{\circ\prime}$ (kJ · mol^{-1})
Phosphoenolpyruvate	−61.9
1,3-Bisphosphoglycerate	−49.4
ATP → AMP + PP_i	−45.6
Phosphocreatine	−43.1
ATP → ADP + P_i	−30.5
Glucose-1-phosphate	−20.9
PP_i → 2 P_i	−19.2
Glucose-6-phosphate	−13.8
Glycerol-3-phosphate	−9.2

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

المجموعة الأولى: المركبات عالية الطاقة بما فيها ال ATP عادة تكون بلا ماءات Anhydridres (مثل 3,1- ثنائي فوسفوغليسيرات) أو بشكل اينول فوسفات (فوسفوا ينول بيروفات) أو بشكل غوانيدين (كرياتين فوسفات، آرجينين فوسفات).

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

يمكن للنيكلوزيدات ثلاثية الفوسفات المماثلة لل ATP و المحتوية على أساس آخر غير الأدنين 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.

$$ATP + UDP \longrightarrow ADP + UTP \text{ (Uridine Triphosphate)}$$

$$ATP + GDP \longrightarrow ADP + GTP \text{ (Guanosine Triphosphate)}$$

$$ATP + CDP \longrightarrow ADP + CTP \text{ (Cytidine Triphosphate)}$$

هنالك مجموعة اخرى 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 الآرجنين فوسفات المتشكلة في عضلات اللافقاريات. تحت الظروف الفيزيولوجية الطبيعية و في وقت الراحة يسمح الكرياتين فوسفات لتراكيز ال ATP أن تبقى ثابتة في العضلات غير أن هذا ال ATP يستهلك بسرعة كمصدر للطاقة خلال عملية التقلص العضلي. ومن جهة أخرى عندما يصبح تركيز ال 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 االعضلي، كما تقوم بدور دارئة للفوسفات عالي الطاقة في عضلة القلب و هي دارئة ذات أهمية بالغه في تأمين الحماية الفورية من تأثيرات احتشاء العضلة القلبية.

$$ATP + \text{creatine} \rightleftharpoons \text{phosphocreatine} + ADP$$

6. الأكسدة الحيوية Biologic Oxidation:

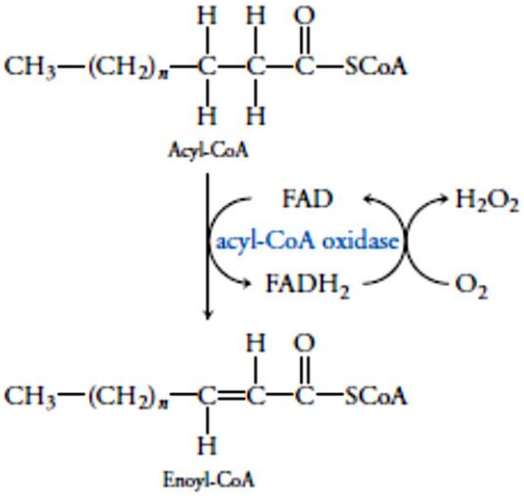
تتضمن تفاعلات و عمليات الهدم على عدد من تفاعلات الأكسدة و الإرجاع التي تنتقل فيها الإلكترونات من مركب إلى آخر.

تعرف الأكسدة : بأنها عملية نزع الالكترونات(نزع الهيدرجين، تثبيت الأوكسجين)، كما يعرف الارجاع بأنه عملية اكتساب الالكترونات (تثبيت الهيدرجين ، نزع الأوكسجين) و كذلك يكون تفاعلي الأكسدة و الارجاع 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 تمائم متخصصة و هي $NADP^+$, NAD^+, FAD.

تصنف الإنزيمات التي تشترك بعمليات الاكسدة و الارجاع :

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 لاتكافؤي
- السيتوكروم أوكسيداز: هو بروتين هيمي موجود في العديد من الأنسجة يحتوي على زمرة الهيم كزمرة ضميمية و زمرة الهيم مشابهة تماما لزمرة الهيم الموجودة في الهيموغلوبين و الميوغلوبين ، ويطلق عليه أيضاً اسم السيتوكروم aa_3 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 الارجاع من ركيزة لأخرى، و لا تستطيع استعمال الأوكسجين كمستقبل للهيدروجين، كما في:

- انزيمات التحلل السكري اللاهوائي
- الانزيمات المشاركة في السلسلة التنفسية فهي تشارك كحوامل للالكترونات 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 الارجاع. يرافق عمل تلك الانزيمات تمائم إنزيمية +NAD, +NADP ، FMN, FAD 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.

$$H_2O_2 + AH_2 \longrightarrow 2\ H_2O + \quad A$$

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

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

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

- ربط الأوكسجين بمركز الفعال للانزيم
- نقل الرابطة الاوكسجينية إلى الركيزة

و تقسم هذه الإنزيمات إلى قسمين:

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

2- إنزيمات الأوكسيجيناز الثنائية (أوكسجين ترانسفيراز) تدخل ذرتي الأوكسجين للركيزة ومن تلك الإنزيمات هوموجينتيسات دي أ وكسيجيناز.

7. الفسفرة التأكسدية Oxidative Phosphorylation:

و هي العملية التي يتم فيها إنتاج الطاقة على شكل ATP و تتجلى بنقل الالكترونات 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 الإلكترونElectron Transport chain (ETC) :

هي مجموعة الإنزيمات و النواقل الإلكترونية الموجودة داخل المقتدرات و المرتبة بحسب فرق الكمون الأكسدة 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 تمائمها النيكوتين أميد (NAD^+)

يؤكسد ال NAD^+ الركائز وفق المعادلة:

$$NAD^+ + AH_2 \rightleftharpoons NADH + H^+ + A$$

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

$$NADH + H^+ + FAD \longrightarrow FADH_2 + NAD^+$$

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

ينقل جزيء الفلافين المكافئات المرجعة من مصدرين هما

- إما من الركائز مباشرة وفق المعادلة:

$$FAD + AH_4 \longleftrightarrow FADH_2 + AH_2$$

- أو من تمائم ال H^+ و NADH

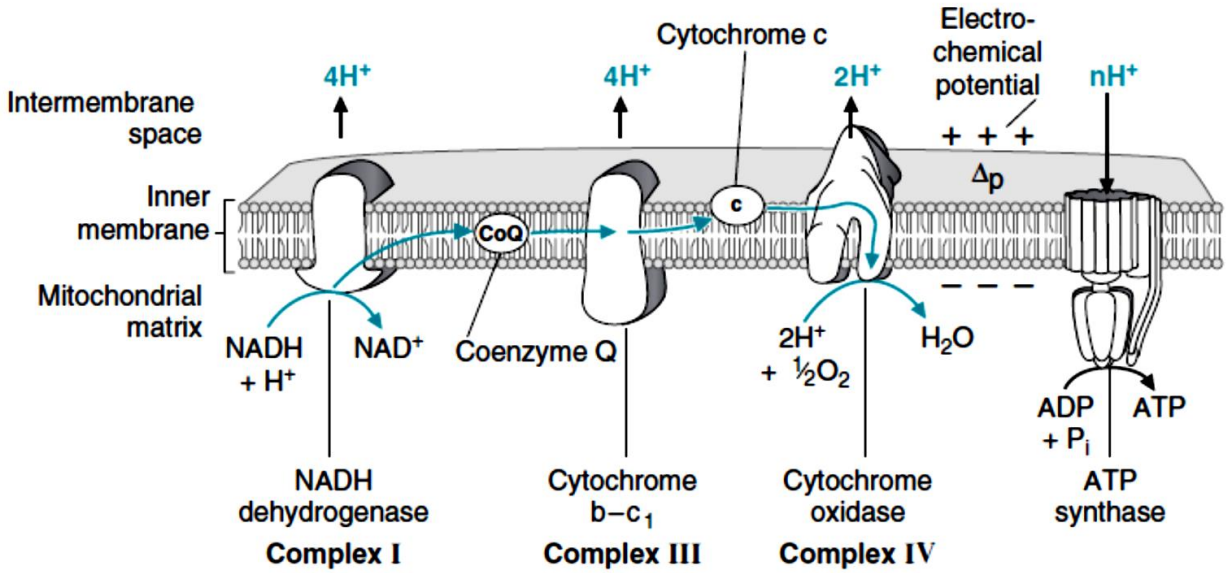
وتعاد أكسدتها في السلسلة التنفسية بوساطة التميم اليوبيكينون.

3) اليوبيكينون (الكوإنزيم Q) Co Q:

مادة دسمة موجودة في المتقدرات وهو مشتق فينوكينون يحوي سلسلة جانبية ايزوبرن(يشبه تركيبها الفيتامين K) يقوم اليوبيكينون بنقل المكافئات المرجعة من التمائم الفلافينية إلى الصبائغ.

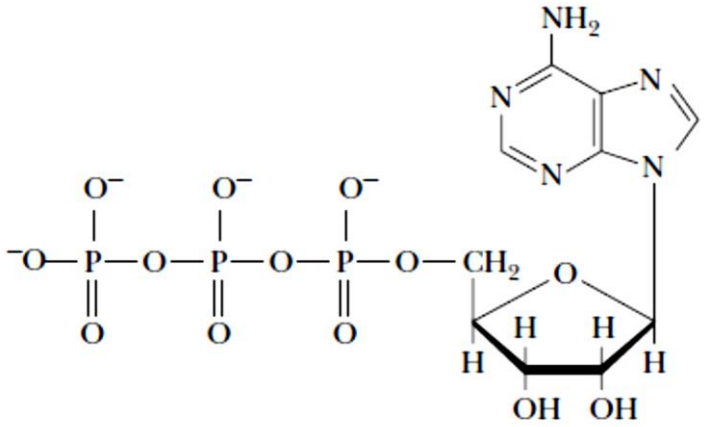
4) سلسلة الصبائغ ((السيتوكرومات)) $a\diagup a_3$, C, C_1, b

تتركب الصبائغ C, C_1, b من بروتين وهيم الحاوي على الحديد القابل للتذبذب بين Fe^{+3} و Fe^{+2} أثناء عمليات الأكسدة و الإرجاع و بالتالي نقل المكافئات المرجعة من اليوبيكينون إلى أوكسيداز الصبائغ $a_3\backslash a$ حيث يتركب ال $a_3\backslash a$ 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:

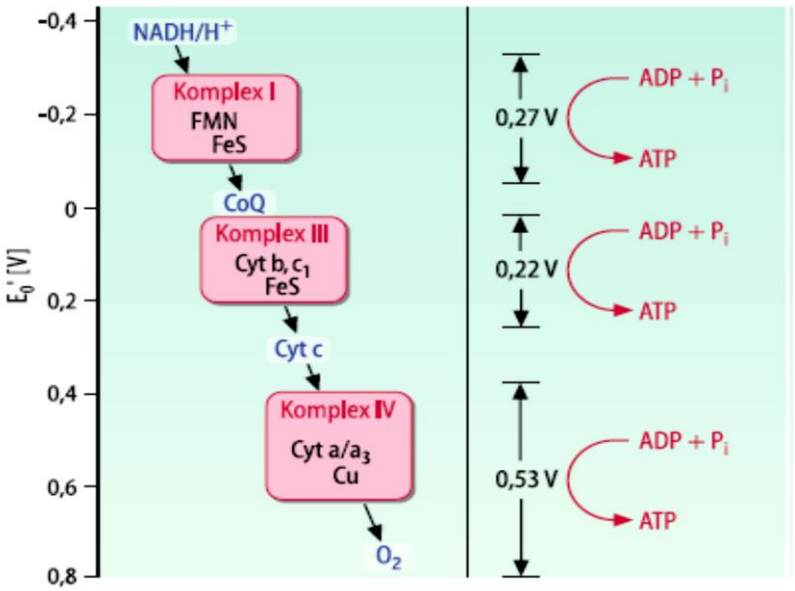
معظم الطاقة المتحررة أثناء عمليات الإستقلاب توجد على شكل مكافئات مرجعة. تقوم السلاسل التنفسية بنقل هذه الإلكترونات حتى تصل إلى تفاعلها الأخير مع الأوكسجين لتشكيل الماء و تقتنص الطاقة بشكل مركبات فوسفات عالية الطاقة على شكل ATP .



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

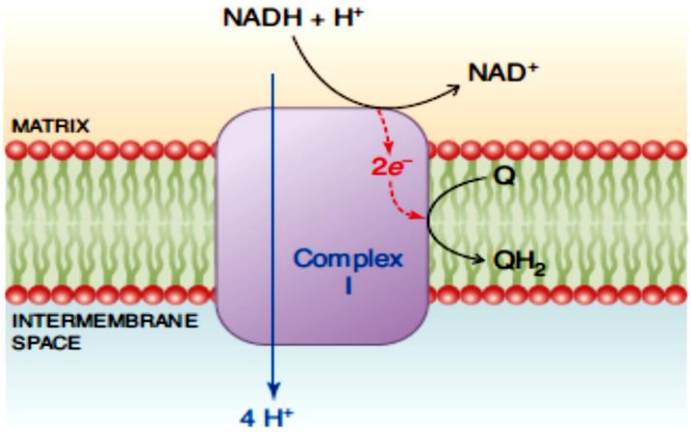
- المعقد I : نازع الهيدروجين ال NADH (NADH dehydrogenase)
- المعقد II : نازع الهيدروجين االسوكسينات (Succinate dehydrogenase)
- الحامل : الأوبيكينون Co Q
- المعقد III: المعقد السيتوكروم bc1
- الحامل : السيتوكروم C
- المعقد IV: السيتوكروم C أوكسيداز

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

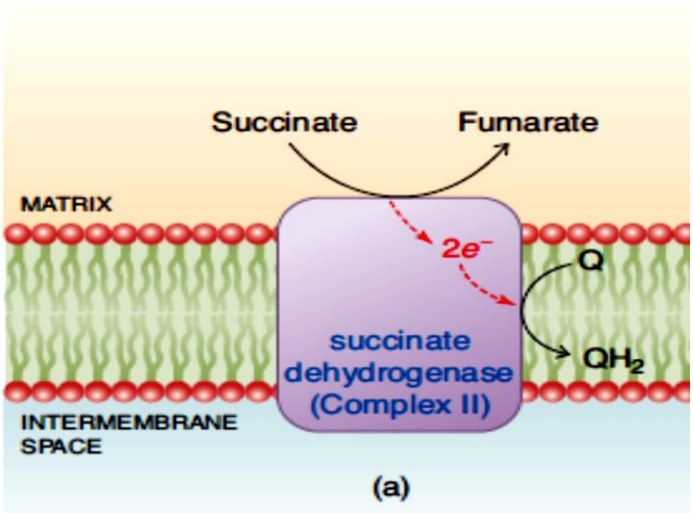


❖ المعقد I (NADH– ديهيدروجيناز): إن البروتون الحر و أيون الهيدريد المحمولين ب $NADH, H^+$ ينتقلان إلى إنزيم NADH– ده هيدروجيناز وهو يوجد ضمن الغشاء المتقدري الداخلي يحوي على جزيء قوي الارتباط من الفلافين أحادي النكليوتيد الذي يستقبل ذرتي هيدروجين ($2H, 2e^-$) ليصبح 2FNMH وبالتالي مرور الالكترون يترافق مع تحرر H^+ إلى السيتوزول. كما يحوي المعقد NADH–ده هيدروجيناز 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 $2H^+$ و بالتالي 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 $FADH_2$ ثم تنتقل إلى الكوإنزيم Q، إن المعقد II لا يلعب دور مضخة بروتينية و بالتالي لا يترافق مرور الالكترون فيه بتحرير البروتون إلى السيتوزول.

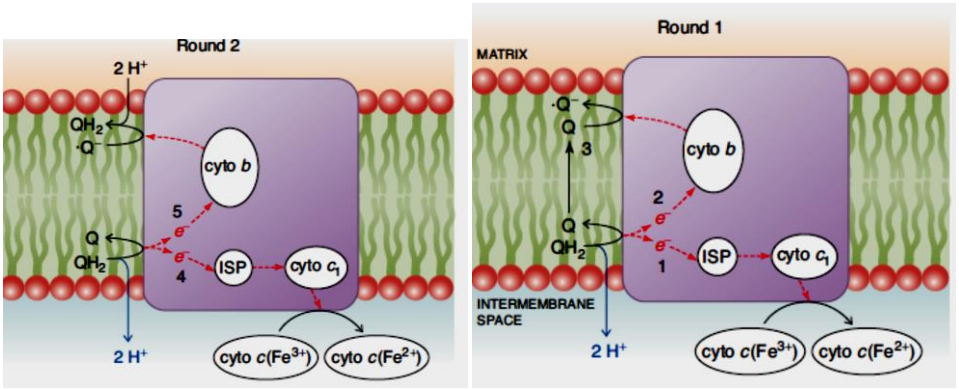


❖ المعقد III سيتوكروم b C1: يختلف عن غيره بأنه ثنائي القسيم مكون من 11 سلسلة ببتيدية ، و من هيم b و هيم C1 و مراكز الحديد –كبريت. يقوم هذا المعقد بنقل الالكترونين من كوإنزيم Q إلى السيتوكروم C ويتم ذلك على مرحلتين :

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.

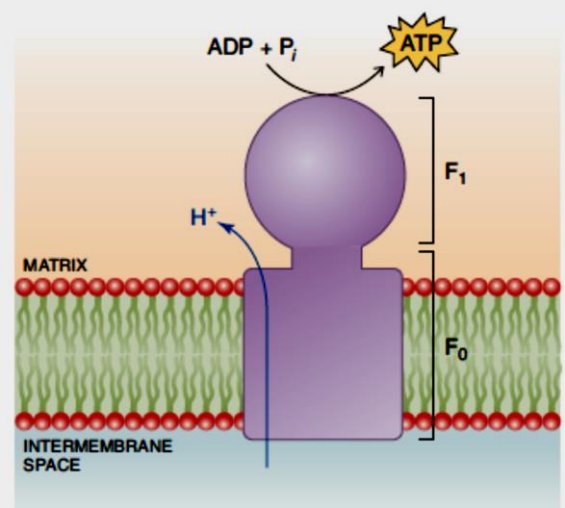
وبالتالي يكون مجموع البروتونات المتحررة إلى السيتوزول من المعقد الثالث هو $4H^+$



❖ 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)



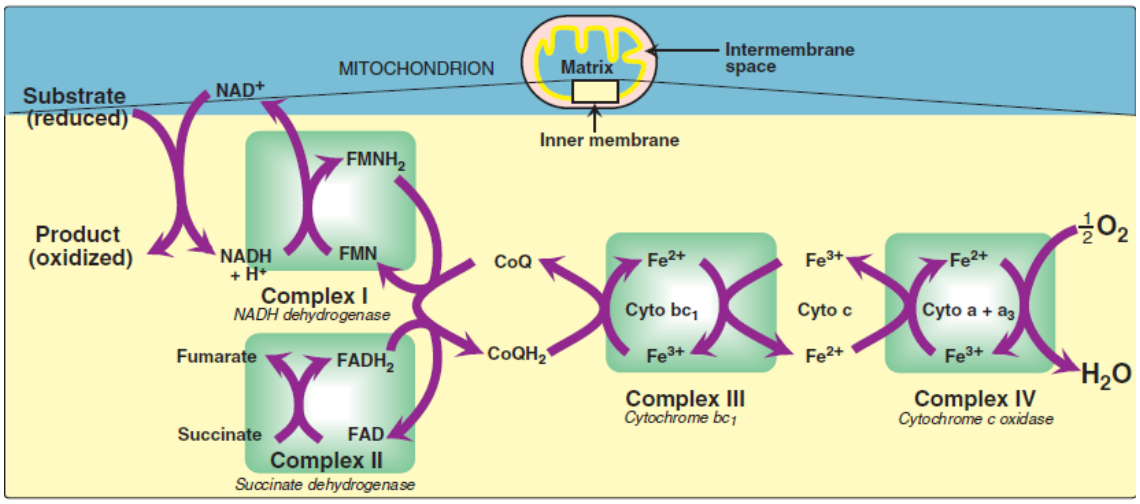
دعي كذلك بسبب قدرته على حلمهة ATP في حال فصله من الغشاء الخلوي . بينما اسمه الحقيقي هو ATP– Synthase . يتألف من وحدتين F0 توجد في الغشاء المتقدري الداخلي و F1 توجد في المطرق.

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 المتقدري 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 بوساطة FAD
- المركز الثاني: أكسدة الستيوكروم 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 الأميتال Amytal و الروتنونRotenon يرتبط ب Co Q

يثبط المركز الثاني تحت تأثير مركب الأنيمايسين أ 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 المتقدرات.مثل أوليغومايسين oligomycin يرتبط ب F0

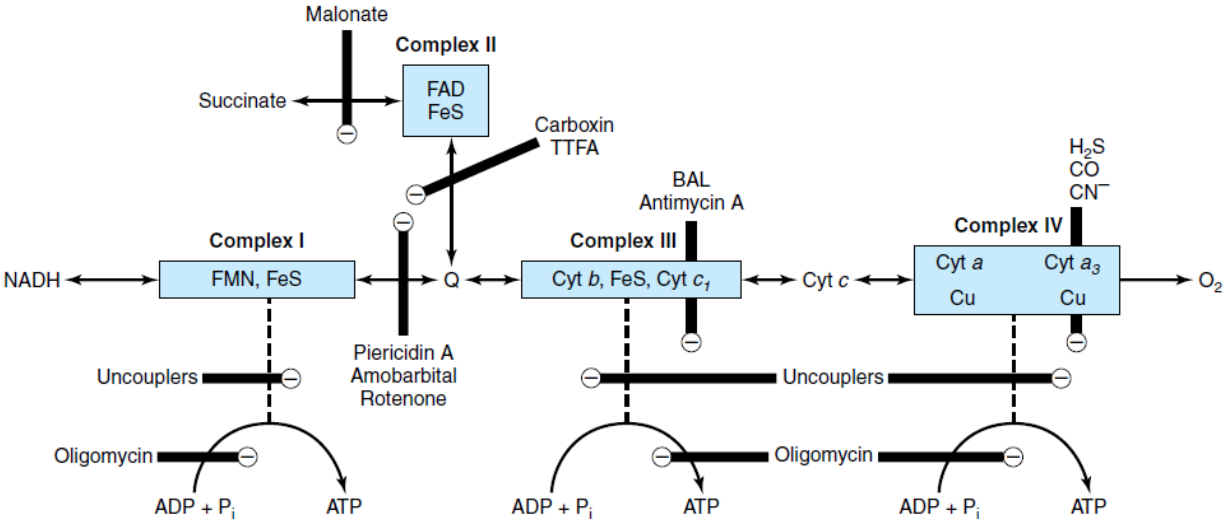
إن أي خلل في مكونات السلسلة التنفسية يؤدي إلى خلل كلي أو جزئي في انتاج الطاقة . و هذا الخلل إما يتعلق بانتاج ATP أو يتعلق بخلل بالأكسدة و الفسفرة

ان المثبطات تؤدي إلى تثبيط سلسلة نقل الإلكترون و تنقص انتاج ATP و تنقص من استهلاك الأوكسجين، و تزيد من نسبه NADH / FADH2

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

1- تنقص مدروج البروتونات 2- تنقص انتاج ATP 3- تزيد من استهلاك الأوكسجين 4- تزيد من اكسدة NADH (دون الحصول على الطاقة و هذا يؤدي إلى ارتفاع حراره)

أمثله عنها 2,4- ثنائي نترو فينيل ، اسبرين (فاكي ارتباط ناشر للحراره)



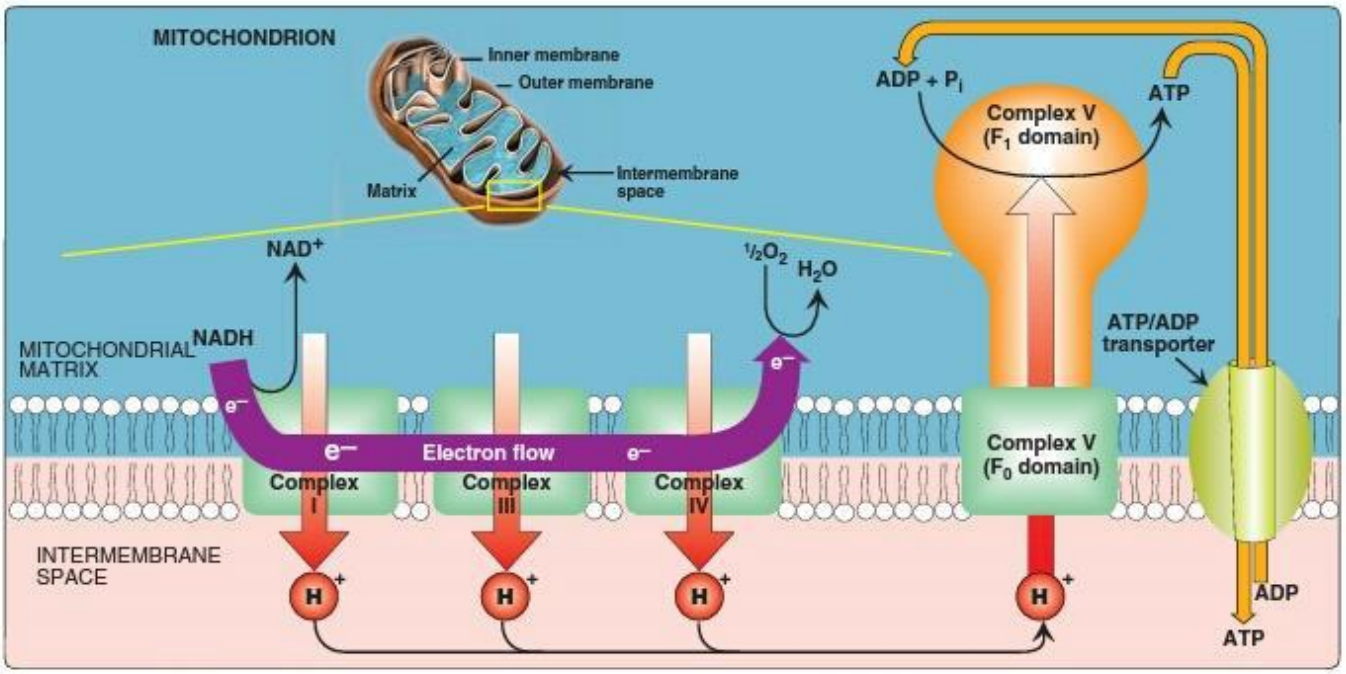


Figure 6.13
Electron transport chain shown coupled to the transport of protons. [Note: Protons are not pumped at Complex II.]

مواضع استقلاب الجزيئات الحيوية في الخلية:

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

- **<u>السيتوبلازما:</u>** تجرى في سيتوبلازما تفاعلات الاستقلابية التالية تحلل السكر ، سبيل فوسفات البنتوز ، اصطناع الحموض الدسمة و الغليسرول و كولسترول ، اصطناع الستروئيدات في الشبكه الملساء و اصطناع البروتينات في الشبكة الهيوليه الخشنة
- **<u>المتقدرات:</u>** سندرس التفاعلات الاستقلابيه لكل من دورة جمض الليمون ، الفسفرة التأكسدية، أكسدة الأحماض الدسمة، تشكل الأستيل التميم أ من البيروفات
- **<u>المتقدرات و السيتوبلازما:</u>** 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 كتيم و غير نفوذ لمعظم المواد المشحونة أو المحبة للماء ، يسمح بمرور جزيئات معينه 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 بالسم النباتي Atractyloside مما يؤدي إلى استنفاذ الADP داخل المتقدرات و توقف عملية اصطناع ATP.

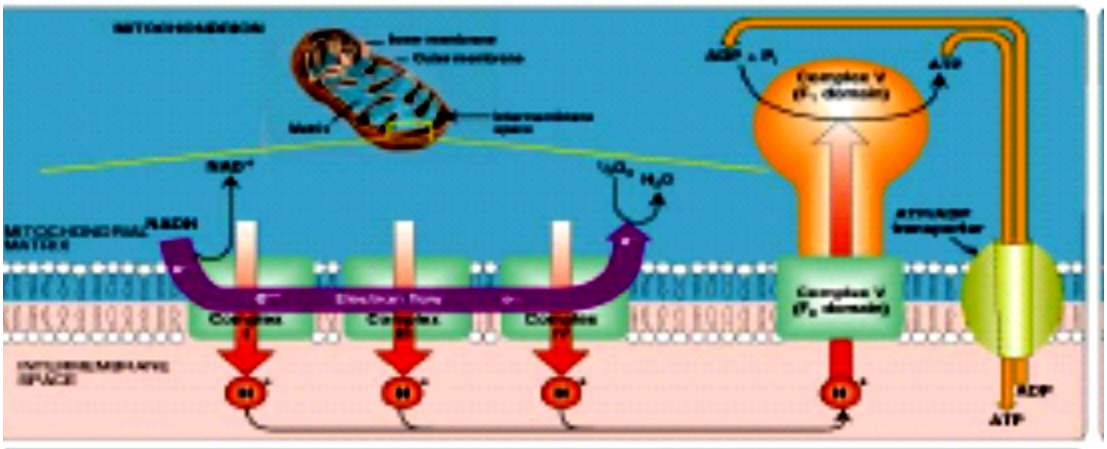
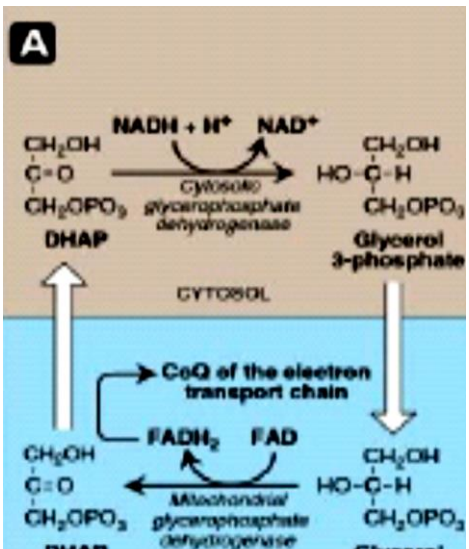


Figure 6.15
Electron transport chain shown coupled to the transport of protons. [Note: Protons are not pumped at Complex II.]

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



❖ طريق فوسفو غلسيرات Glycerophosphate: يتم نقل الالكترونين 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 طريقالانزيم السيتوزولي

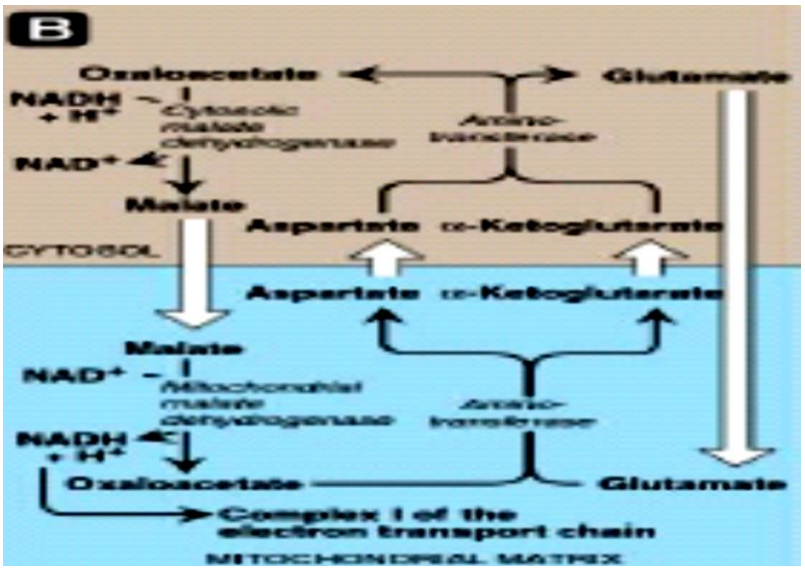
غليسرو فوسفات ديهيدوجيناز

Glycerophosphatedehydrogenase

باستخدام الركيزة DHAP معطياً غليسرول–3–فوسفات الذي ينتقل عبر الغشاء الداخلي للمتقدرات و هنالك تحت تأثير الإنزيم المتقدري نازع الهيدروجين غليسروفوسفات

Glycerophosphatedehydrogenase و FAD كمرافق إنزيمي موجود في المتقدرات لينتج فوسفو ثنائي هيدروكسي أسيتون DHAP الذي يعبر من داخل المتقدرات إلى الستوزول

- ❖ طريق مالات– أسبرتات Malate-Asparatate يتم هذا الطريق في نقل الالكترونيين الNADH, H+ في الخلايا الكبد و الكلية و القلب و يتم ذلك عبر المراحل التالية:
  - في السيتوزول يستقلب أوكزالوأسيتات الموجود في السيتوزول باستخدام Malate-dehydrogenase ومرافق الانزيمي NADH, H+ إلى مالات حيث تعتبر المالات من الجزيئات النفوذه للغشاء المتقدري
  - يقوم الانزيم المتقدري Malate-dehydrogenase و مرافق الانزيمي المتقدري 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 المتقدري عبر بروتينات ناقله لها
  - في السيتوزول و عبر انزيم السيتوزولي Asparate-transaminase تتشكل أوكزالات من جديد في السيتوزول و غلوتامات من ألفا كيتو غلوتارات حيث أن غلوتامات تعتبر أيضاً نفوذه عبر الغشاء المتقدري



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، البورفرين ، الحموض الدسمة. و قد اكتشفها العالم هانس كريبس. حيث يستمد الجسم أكثر من 95% من الطاقه 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 فيترافق 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)

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

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

3- **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 CO2

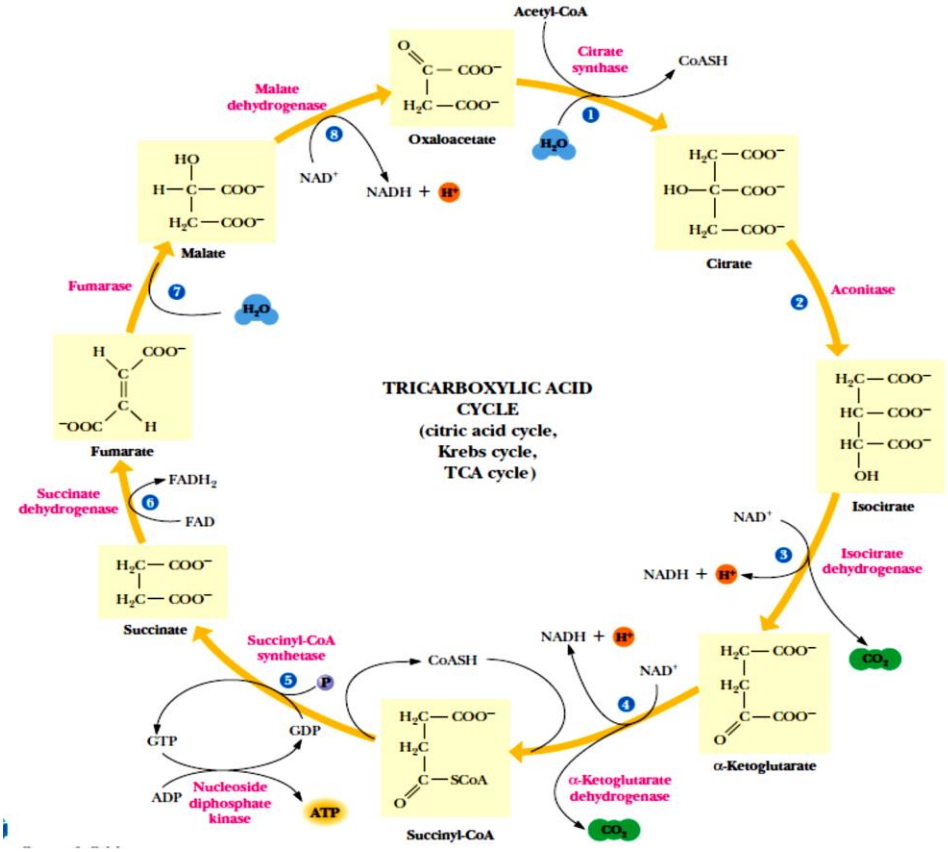
4- **تشكل السوكسونيل كوإنزيم A:** هو تفاعل نزع الكربوكسيل التأكسدي من الفا- كيتو غلوتارات، يحفزه المعقد الانزيمي ألفا- غلوتارات ديهيدروجيناز و هو تفاعل الأكسدة الثاني في الحلقة و هنا ينتج ثاني جزيئة NADH, H+ و ثاني جزيئة **CO2** لمستقلبات هذا التفاعل أهمية في الاصطناع الحيوي (يتكاثف السوكسونيل كو إنزيم أ مع الغليسين ليشكل الهيم)

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

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

7- **تشكل المالات:** ينتج عن إماهة الفومارات Fumarate حمض L-مالات L-Malate بوجود إنزيم فوماراز 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:

$$Acetyl\text{-}CoA + 3NAD^+ + FAD + GDP + Pi + H_2O \longrightarrow 2CO_2 + 3\,NADH + FADH_2 + 3H^+ + GTP + CoA$$

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 $FADH_2$. تنساب هذه المكافئات المرجعة إلى السلسلة التنفسية المتوضعة على الغشاء الداخلي للمتقدرات لتعاد أكسدتها و بالتالي يكون عدد جزيئات ال ATPالناتجة هي:

- 3 جزيئات NADHتكافئ 3 * 3 =9 جزيئات ATP
- جزيئه واحدة من $FADH_2$ تعادل 1 * 2 = 2 جزيئه ATP
- بالإضافة إلى جزيئه واحدة من ATP تم تشكلها 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 بالاضافة إلى دورها الحيوي في انتاج المكافئات المرجعه و بالتالي انتاج ATP من خلال السلسلة التنفسية فإن مستقلباتها تلعب دوراً هاماً في الاصطناع الحيوي

i. دور حلقة كريبس في عملية نزع و نقل الأمينات يمكن اصطناع الكثير من الحموض الأمينية انطلاقاً من مستقلبات حلقة الليمون (حمض الأسبارتيك، حمض الغلوتاميك، الألانين) و كذلك سنجد تدرك الهيكل الكربوني للحموض الأمينية لتعطي مستقلبات حلقة كريبس
ii. درو حلقة كريبس في اصطناع الحموض الدسمة و الكولسترول فعند وجود فائض من الستيرات (مخزون طاقة مرتفع)، تنقل الستيرات بواسطة مكوك السيترات 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 حالتي 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 المقرحة 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 يختم به حلقة الليمون . و يكون تركيزه ثابتاً أي لا يتم إنتاج جديد له ، بينكما الاستيل كوإنزيم أ هو مركب متحول فيتغير بحسب كميته و مصدر
- تنظيم المقعد بيروفات ديهيدروجيناز PDH سنتكلم عنه لاحقا

وأخيرا لا بد من الاشارة أيضا أن هنالك مثبطات صنعية لحلقة كريبس

- ❖ المالونات: مثبط للسوكسينات ديهيدروجيناز
- ❖ الزرنيخ : يثبط إنزيم ألفا كيتو غلوتارات ديهيدروجيناز
- ❖ فلوورأسيتات: يثبط إنزيم أوكتيناز.