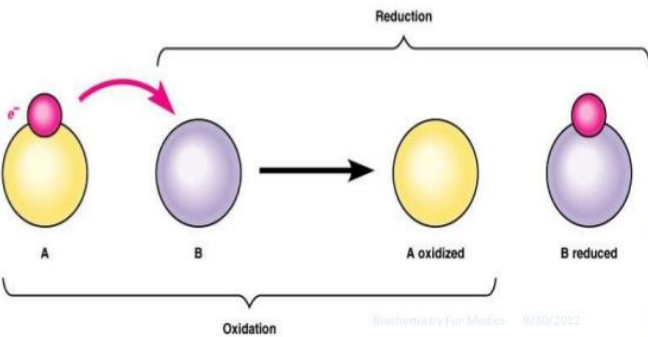


كيمياء حيوية 1

المحاضرة الخامسة

د. طلة المليلي

Biologic Oxidation الأوكسدة الخلوية



Biochemistry For Medics - 9/30/2012

الأكسدة الخلوية

- الأكسدة ← خسارة الكترولونات
- الإرجاع ← اكتساب الكترولونات
- تترافق عملية الأكسدة بإرجاع متقبل يقبل الكترولونات

$$\text{Fe}^{2+} \xrightarrow{\quad \uparrow e^- \quad} \text{Fe}^{3+}$$

2

الأهمية الطبية للأكسدة الخلوية

- O₂ ضروري للكائنات الراقية
- تنفس H₂O + ATP ← H⁺+O₂ طاقة
- يتواجد الأكسجين في العديد من الركائز بتوسط أنزيمات الأكسجيناز Oxygenase

Electron transfer occurs in 4 different ways

- 1. Directly as electrons.
- 2. As hydrogen atoms.
- 3. As hydride ions. H^-
- 4. Through direct combination with oxygen.



The neutral term “reducing equivalent” is commonly used to designate a single electron equivalent participating in an oxidation-reduction reaction.

الأنزيمات المشاركة في تفاعلات الأكسدة والإرجاع

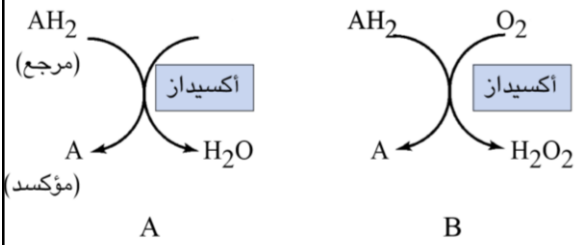
• يطلق عليها : الأنزيمات المؤكسدة – المرجعة

• تتضمن:

1. أنزيمات الأكسيداز
2. نازعات الهيدروجين
3. هيدروبيروكسيداز
4. أنزيمات الأكسجيناز

1- أنزيمات الأكسيداز Oxidase

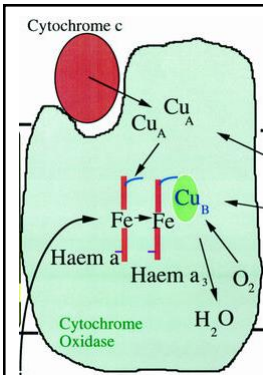
• تستخدم O_2 كمتقبل للـ H لـ H_2O or H_2O_2



• تتضمن:

✓ أنزيمات الأكسيداز الحاوية على النحاس

✓ أكسيداز فلافوروتينية



a- أنزيمات الأكسيداز الحاوية على النحاس

• مثال عنه: أكسيداز سيتوكروم

• يسمى أيضا Cytochrome a₃

• بروتين هيمي واسع الانتشار في العديد من الأنسجة

• يرتبط مع **Cytochrome a** ببروتين يحوي في بنيته على زمرة هيم، ذرة Fe تتأرجح بينهما، ذرتي Cu

• ينتبط بـ SH₂ ، CN ، CO

• آليات الإرجاع معقدة

b- أكسيداز فلافوبروتيني

- يحوي على FMN أو FAD كزمر متممة
- يتشكل FMN و FAD من فيتامين ريبوفلافين vitamin B2
- يرتبط FMN و FAD بقوة مع الجزء البروتيني للأنزيم
- يحوي واحدا أو أكثر من العناصر المعدنية كعوامل تمييزية ← أنزيمات فلافوبروتينية معدنية
- بليات الأكسدة والإرجاع لهذه الأنزيمات معقدة تتم بعدة مراحل
- مثال:

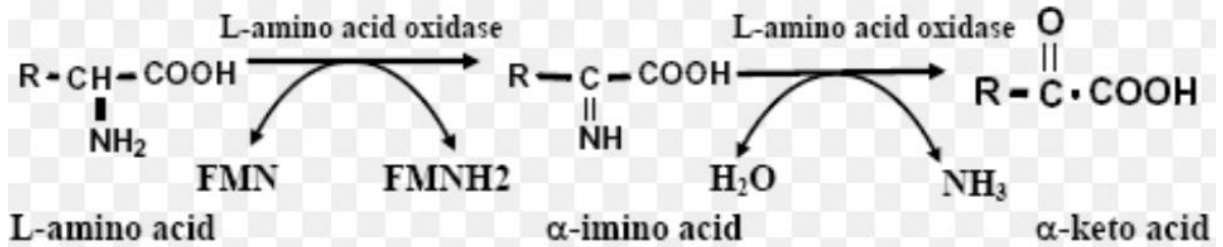
✓ أكسيداز الحمض الأميني - L مرتبط مع FMN

✓ أكسيداز الزانثين

✓ نازعة هيدروجين الأدهيد

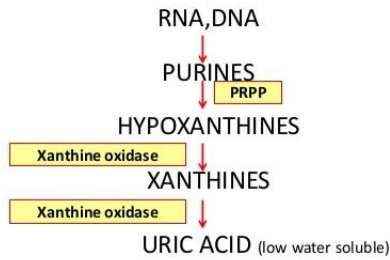
أكسידاز الحمض الأميني L – مرتبط مع FMN

- يوجد في الكلية
- ينزع الأمين التأكسدي من L-amino acids



أكسيداز الزانثين

Uric acid production and excretion



• يوجد في الحليب والأمعاء الدقيقة، الكلية، الكبد

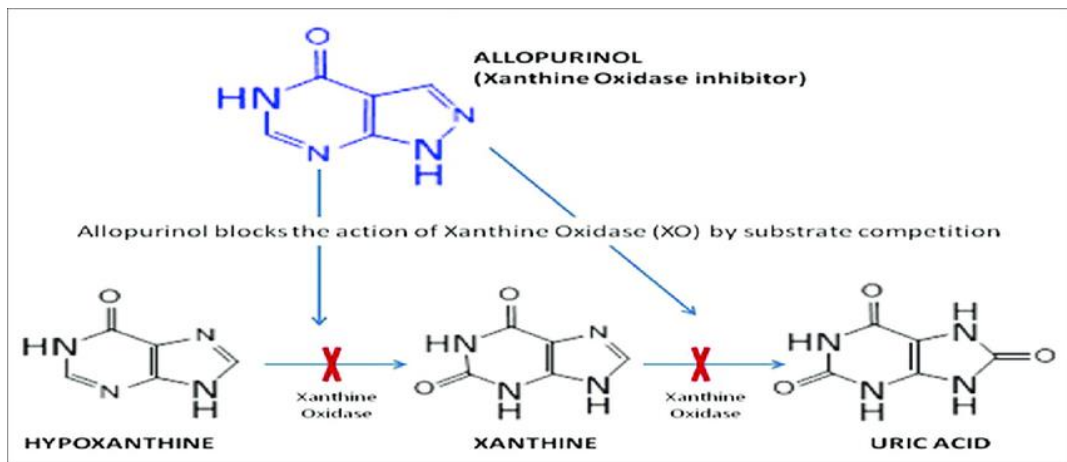
• يحوي معدن موليبيدينوم

Hyperuricemia Gout Deposits of urate crystal Nephrolithiasis

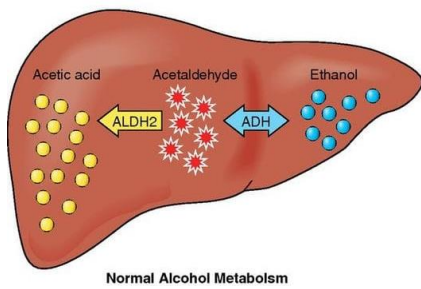
• تحويل الأسس البورينية (A, G) إلى يوريك أسيد
Uric acid freely filtrated through by glomerulus and reabsorbed by tubular fluid Probenicid

• زيادة حمض البول (يوريك أسيد) تسبب تراكمه في مفاصل أصابع القدم والكوع (النقرس)

لعلاج النقرس: تثبط أنزيم أوكسيداز زانثين وبالتالي نمنع اصطناع حمض البول

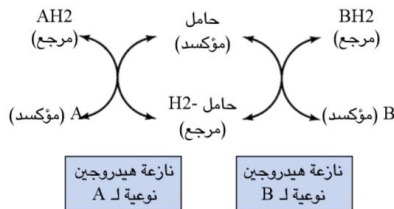


نازعة هيدروجين الأدهيد Aldehyde dehydrogenase



- يرتبط مع FAD
- يوجد في كبد الثدييات
- من فلافوبروتينات معدنية + Mo + حديد غير هيمي
- يؤثر في الأدهيدات

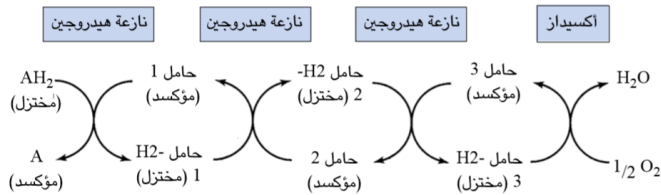
2- نازعات الهيدروجين Dehydrogenase



• لا تستطيع نازعات الهيدروجين استخدام الـ O₂ كمتقبل

• لها وظيفتين:

3-1 : أكسدة متأيض ما بتحفيز نازعتي هيدروجين مقترنتين

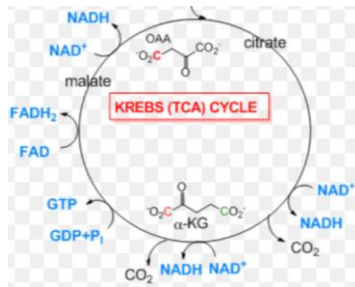


✓ نقل H₂ من ركيزة إلى أخرى في تفاعل أكسدة - إرجاع مقترن ، يمكن حدوث التفاعل في غياب O₂ مثل تحلل السكر

✓ تعمل كمكونات في السلسلة التنفسية لنقل الإلكترون من الركيزة إلى الـ O₂

الشكل 4-13 : أكسدة مستقلب ما بنازعات هيدروجين وفي النهاية بواسطة اكسيداز في سلسلة تنفسية.

تعتمد العديد من نازعات الهيدروجين على توائم النيكوتين أميد الإنزيمية



• نازعات الهيدروجين تمتلك توائم إنزيمية نوعية: NAD^+ أو $NADP^+$ أو كليهما

• يتشكلان بدءا من النياسين vitamin B3

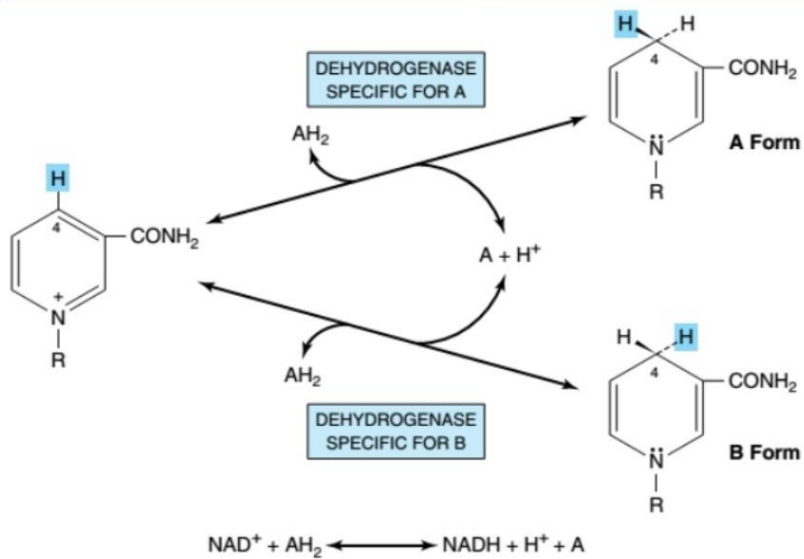
• ينفصلان بحرية عن الجزء البروتيني للأنزيم بعكس FMN و FAD

• نازعات الهيدروجين المرتبطة بـ NAD ← تحفز تفاعلات الأكسدة والإرجاع في مسلك الأيض التأكسدي (تحلل السكر، حلقة كريبس، السلسلة التنفسية) في الميتاكوندريا

• نازعات الهيدروجين المعتمدة على $NADP$ ← تحفز تفاعلات الأكسدة والإرجاع في سبل التخليق الإرجاعي (تخليق حموض دسمة وستيروئيدية) خارج الميتاكوندريا

• تحوي نازعات الهيدروجين المعتمدة على NAD معدن Zn لكنه لايلعب دورا في تفاعلات الأكسدة والإرجاع . مثل: نازعة H_2 الكحول في الكبد و نازعة H_2 الغليسريد 3 فسفات في العضلات الهيكلية

Mechanism of oxidation and reduction of nicotinamide coenzyme



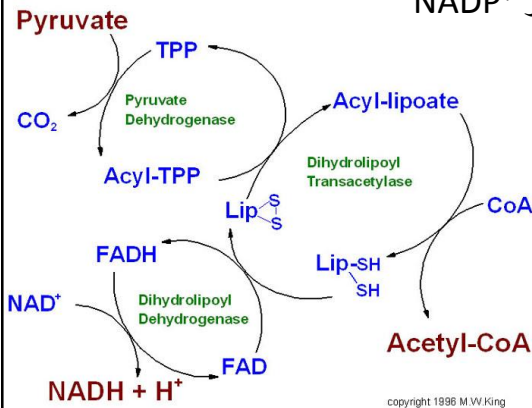
تعتمد نازعات هيدروجين أخرى على ريبوفلافين

• تكون زمر الفلافين مماثلة لـ FMN و FAD الموجودة في أنزيمات الأكسيداز

• ارتباط FMN و FAD بأنزيماتها أكبر من ارتباط NAD^+ أو $NADP^+$

• تشترك في نقل الالكترونات في السلسلة التنفسية

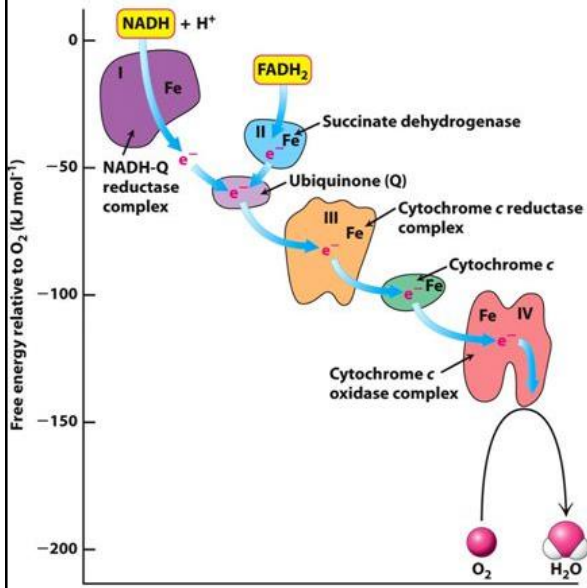
• مثل أنزيم نازع الهيدروجين ثنائي هيدروليبويل في تفاعل أكسدة البيروفات



copyright 1996 M.W.King

16

السيتوكرومات تعتبر أنزيمات نازعة الهيدروجين

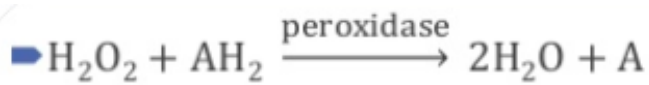


- باستثناء أكسيداز السيتوكروم
- تعمل في السلسلة التنفسية كناقل الكترول من الفلافوبروتينات إلى أكسيداز السيتوكروم
- هي جزيئات بروتينية هيمية تحوي Fe تتأرجح بين Fe^{+2} و Fe^{+3} أثناء تفاعل أكسدة - إرجاع
- أمثلة في السلسلة التنفسية: Cyt c, cyt c1, cyt b
- توجد أيضا في الشبكة الهيولية الباطنية مثل: cyt P450
- توجد في النباتات والجراثيم والخمائر

3- أنزيمات الهيدروبيروكسيداز

• تستخدم البيروكسيد الهيدروجيني أو العضوي كركيزة

• يوجد عند النباتات والحيوانات

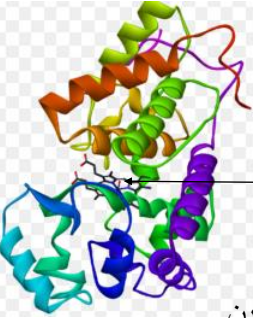


• تتضمن:



Peroxidase •

Catalase •



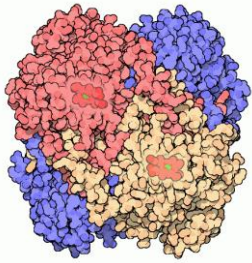
بروتوهيم

Peroxidase

- تحمي الجسم من البيروكسيدات الضارة (فوق الأوكاسيد)
- تراكم البيروكسيد يولد جذورا حرة ← تخريب الغشاء الخلوي، سرطان، تصلب شرايين
- يوجد في الحليب، الكريات البيضاء، الصفائح الدموية
- يساهم في أيض الإيكوزانويدات (اللوكترينات والبروستاغلاندينات)
- تحتوي على بروتوهيم يرتبط بشكل ضعيف مع الجزء البروتيني من الأنزيم
- في الكريات الحمراء: بيروكسيداز جلوتاثيون يحوي سيلينيوم Se، يحفز على تحطيم H₂O₂ واقيا الدهون الغشائية والهيموغلوبين من التأكسد

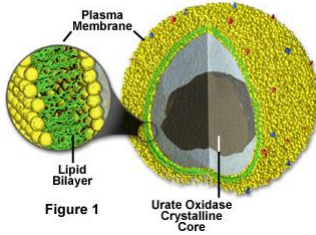
19

Catalase



- بروتين هيمي يحوي 4 زمر هيم
- يتمتع بفعالية بيروكسيداز
- قادر على استخدام H2O2 كركيزة مانحة للإلكترون أو كركيزة متقبلة للإلكترون
- يوجد في الدم، نقي العظم، الأغشية المخاطية، الكلية، الكبد
- يحطم H2O2 الناتجة من الأكسيداز
- الجسيمات البيروكسية Peroxisome: غنية بالأكسيداز والكاتالاز، توجد في العديد من الأنسجة كالكبد

Anatomy of the Peroxisome



مصادر H2O2

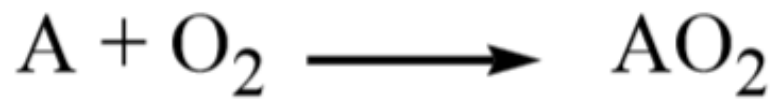
- جسيمات بيروكسيدة
- نقل الالكترونات في الجسيمات الصغروية
- الميتاكوندريا
- أكسيداز زانثين

4- أنزيمات الأكسجيناز

- تحفز النقل المباشر واندماج الأكسجين في جزيء الركيزة
- تخليق أو تقويض المستقبلات
- تحفز دمج O₂ ضمن جزيء الركيزة في مرحلتين:
 - ارتباط O₂ بالأنزيم في المقر الفعال
 - تفاعل إرجاع O₂ المرتبط أو نقله إلى الركيزة
- تقسم إلى:
 - ثنائية الأكسجيناز
 - أحادية الأكسجيناز

ثنائية الأوكسجيناز

- تدمج ذرتي أكسجين جزيئي O₂ في الركييزة
- مثال: أنزيمات تحوي Fe ثنائي أكسجيناز الهوموجنتسيات و 3- هيدروكسي النترانيات في الكبد

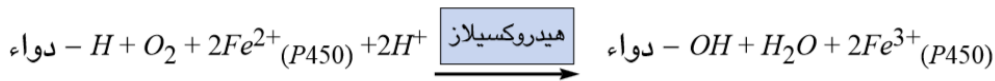


أحادية الأكسجيناز

- تدمج ذرة واحدة فقط من الأكسجين الجزيئي في الركيزة
- ذات وظيفة مختلطة: أكسידاز وهيدروكسيلاز
- ذرة O الأخرى يتم إرجاعها إلى ماء
- مثال 1 : جملة أنزيمات أحادية أكسجيناز السيتوكروم P450 في الميتاكوندريا
 - تحفز فاعلات هدرلة الستيروئيدات
 - تفاعلات هدرلة: أي ضم OH- عند انشطار السلسلة الجانبية من الكولسترول
 - توجد في الأنسجة المولدة للستيروئيدات: قشر الكظر، المبيض، الخصية، المشيمة
 - تشترك في تخليق الهرمونات الستيروئيدية من الكولسترول
 - في قشرة الكظر: تكون جملة cyt P450 الميتوكوندريا متوافرة < 6 مرات من كمية cyt P450 في السلسلة التنفسية

أحادية الأكسجيناز

- مثال 2: جملة أنزيمات أحادية أكسجيناز السيتوكروم P450 في الجسيمات الصغرية في الكبد
- تقوم بتفاعل هدرلة للعديد من الأدوية
- توجد في الكبد بالإضافة إلى : cyt p450 و cyt b5
- تقوم NADH و NADPH بإعطاء المكافئات المرجعة من أجل هذه السيتوكرومات
- تؤكسد بوساطة الركائز في سلسلة من التفاعلات الإنزيمية تعرف بدورة الهيدروكسيلاز
- مثال عن الأدوية: أمينوبيرين، فينوباربيتال، مورفين، بنزفيتامين



Catalase

Superoxide dismutase Peroxidase

ديسموتاز فوق الأوكسيدي SOD

- اعتقد سابقا أن سمية الأوكسجين تعزى لمركب H2O2
- الآن: يعتبر الجذر الحر لصاعدة فوق الأوكسيدي O2- هو السام
- ذو سمية عالية O2- → O2
- ديسموتاز فوق الأوكسيدي يحمي الكائنات الحية من التأثيرات الخطيرة لـ O2-
- يتألف الأنزيم من: وحدتين متماثلتين تحوي كل منهما على Cu و Zn (في العصارة الخلوية) وعلى Mn في الميتوكوندريا
- زيادة الأوكسجين لفترة طويلة ← تخرّب الرئة ← الموت
- مضادات الأوكسدة تلتقط الجذور الحرة مثل: ألفا توكوفيرول vit E