

• توضيح لتفاعلات استقلاب الغالاكتوز والإنزيمات المتواسطة

يرتبط الغالاكتوز إلى جزيئة UDP لينتج غالاكتوز-1- فسفات + ADP

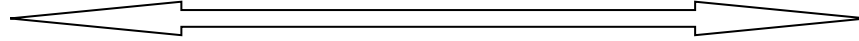
Galactokinase



ثم يتم تحويل الغالاكتوز فسفات إلى UDP-galactose وبعدها إلى UDP-glucose  
بتواسط إنزيم UDP galactose 4 epimerase



Galactose -1- Phosphate uridyl transferase



## أكسدة البيروفات وحلقة كريبس

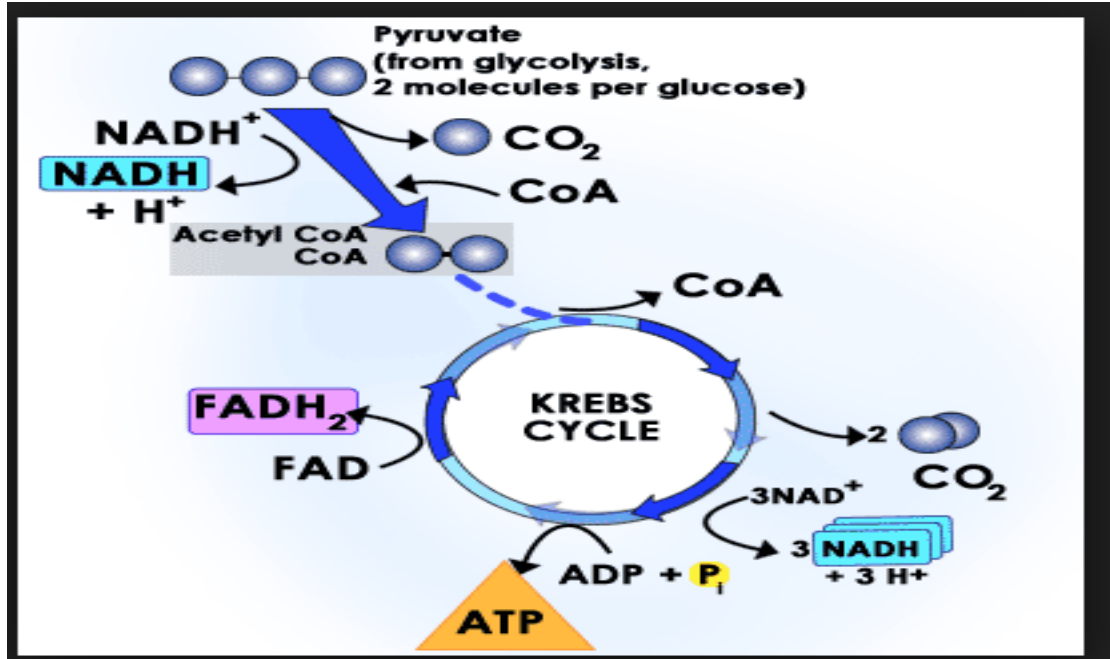
ترتبط أكسدة البيروفات بين تحلل الجلوكوز وحلقة كريبس، تحصل تلك الأكسدة عند دخول البيروفات عبر الغشاء الداخلي للميتوكوندريا (المتقدرة)، حيث ترتبط البيروفات بمعقد بروتيني إنزيمي (PDC) Pyruvate dehydrogenase complex فتعاني نزع كربوكسيل تأكسدي وترتبط بأستيل COA منتجة NADH ويتم ذلك على ثلاث مراحل ضمن المعقد المذكور. ويضمن تركيب هذا المعقد حصول كفاءة مرتفعة لأكسدة البيروفات بضمان عدم ضياع المركبات الوسيطة وانتقالها من جزء لآخر ضمنه كما يلي:

- 1- ترتبط البيروفات بتيامين بيروفسفات ضمن إنزيم بيروفات ديهيدروجيناز (PDH) لتشكل هيدروكسي إيتيل و CO<sub>2</sub>
- 2- ينتقل الهيدروكسي إيتيل ضمن الإنزيم الثاني في المعقد ديهيدروليبوايل ترانس أستيلاز Dihydrolipoyl transacetylase ليرتبط بـ COA.
- 3- تعاد أكسدة جذر Lipoyl وتقبط  $NAD^+$  الهيدروجين الناتج.

ليس من الغريب أن تخضع هذه الخطوة الاستقلابية المحورية للتنظيم على عدة مستويات حيث - يثبط المعقد السابق بمنتجاته Acetyl COA و NADH .

- كما يثبط إنزيم بيروفات ديهيدروجيناز بالفسفرة (بانزيم كيناز نوعية) ويعاد تفعيله بنزع الفسفرة (بانزيم فسفاتاز نوعية)، ويكون لذلك مستويات عدة لأن معقد بيروفات ديهيدروجيناز الإنزيمي البروتيني يحوي ما يقارب 60 نسخة من إنزيم بيروفات ديهيدروجيناز.
- يتفعل الإنزيم بالإنسولين وارتفاع مستوى شوارد الكالسيوم
- يمنع وجود تركيز مرتفع من البيروفات تثبيط الإنزيم. وفي تنظيم أعمق وأكثر توازناً يحول فائض البيروفات لسبيل آخر هو استحداث الجلوكوز في حال كانت البيئة الاستقلابية تؤدي لفسفرة المعقد (كوجود أي من إشارات التثبيط المختلفة)

تبدأ بعد تشكل أستيل COA تفاعلات حلقة حمض الليمون وذلك بانضمام أستيل COA إلى مركب أوكز الوأسيئات لتشكيل السيترات.



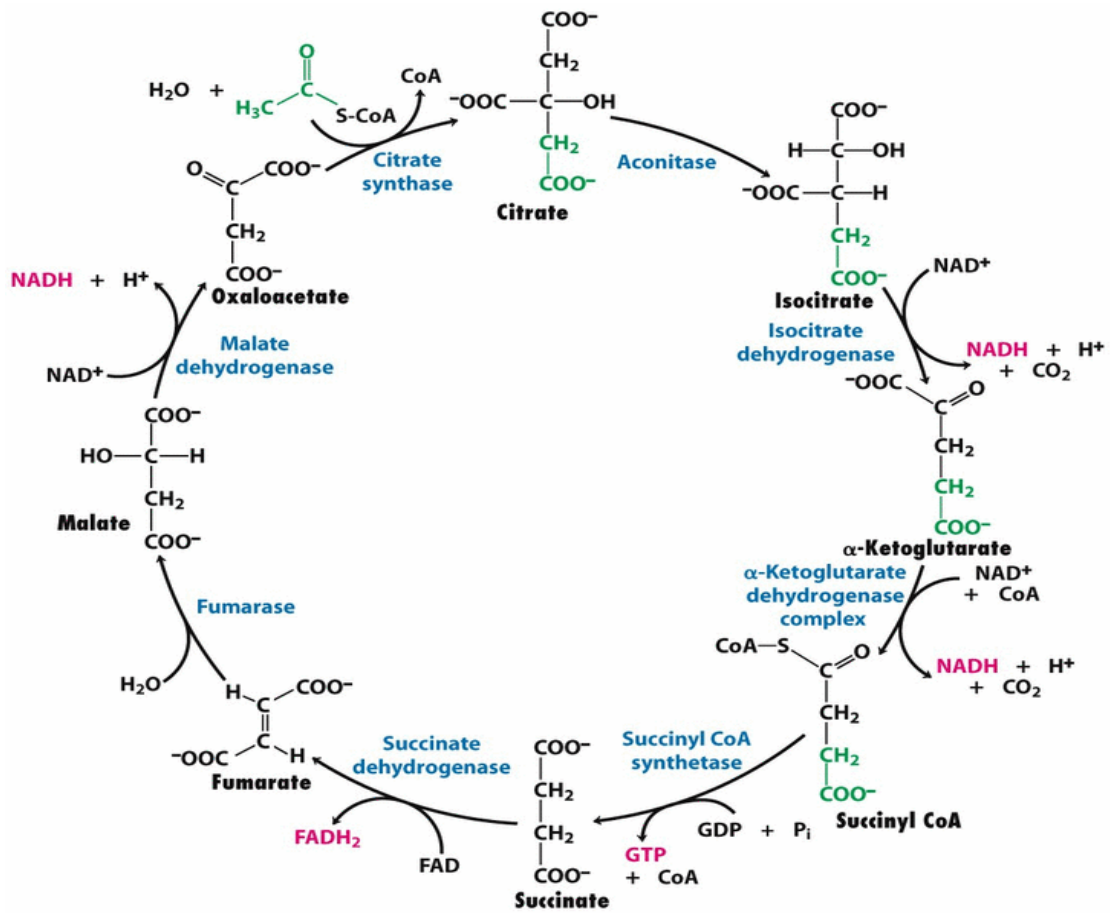
الشكل-1: تشكل الأسيثيل COA من البيروفات وبدء حلقة كريبس في المتقدرات.

تتم تفاعلات حلقة كريبس في الميتوكوندريا، وتملك مختلف الخلايا حقيقية النوى هذه العضية المسؤولة عن إنتاج الطاقة بنسب متفاوتة. حيث تتواجد بغزارة في خلايا الكبد والقلب والعضلات وتكون قليلة في الخلايا العصبية، في حين تشكل الكريات الحمراء نمطاً خلويًا خاصاً خالياً من تلك العضيات. ومع أن خلايا النطاف تملك العديد من المتقدرات في القطعة المتوسطة من النطفة إلا أن تلك المتقدرات لا تدخل إلى البيضة عند الإلقاح وبالتالي يكون مصدر ميتوكوندريا الجنين من الأم فقط.

## • تفاعلات حلقة كريبس:

- يتحد أسيثيل COA مع الأوكزالواسيتات لتشكيل السيترات
- تتحول إلى إيزوسيترات تخسر على التوالي جزيئي CO<sub>2</sub> لتتحول إلى ألفا كيتوغلوتارات ثم سوكسينيل COA بتواسط نازعات الهيدروجين الموافقة وتكون بنية معقد ألفا كيتوغلوتارات ديهيدروجيناز مشابهة لبنية معقد بيروفات ديهيدروجيناز (تتالي إنزيمي يقود لأكسدة ألفا كيتو غلوتارات للحصول على سوكسينيل COA).
- يرافق التحولين الأخيرين تشكل جزيئي NADH.

- يتحول سوكسينيل CoA إلى سوكسينات (بتوسط سوكسينيل CoA سيثتاز) وتحصل بالتزامن فسفرة على مستوى الركيزة GDP وإنتاج جزيئة GTP (يمكن لجزيئة GTP أن تتحول بسهولة لـATP).
- تتحول السوكسينات إلى فومارات بتوسط نازعة الهيدروجين (سوكسينات ديهيدروجيناز) وتتشكل جزيئة FADH2
- تتحول الفومارات إلى مالات بإضافة جزيئة ماء
- تتحول المالات إلى أوكزالوأسيتات بتوسط نازعة الهيدروجين الموافقة (مالات ديهيدروجيناز) وتتشكل جزيئة NADH.



الشكل-2: تفاعلات حلقة كريبس (حلقة الحمض ثلاثي الكربوكسيل أو حلقة حمض الليمون سيتريك أسيد).

## الخطوات التنظيمية لحلقة كريبس

التنظيم عن طريق كبح أو تعزيز كل من إنزيم:

- 1- إيزوسيترات ديهيدروجيناز
  - 2- سيترات سينثاز
  - 3- ألفا كيتوغلوتارات ديهيدروجيناز
- ويحصل التعزيز لدى انخفاض مستوى الطاقة أم التنشيط فيحصل لدى ازدياد كل من مستوى الطاقة والمكافئات المرجعة وأيضاً لدى ازدياد تركيز النواتج الإنزيمية. لا بد لدوران حلقة كريبس من وجود كمية مرتفعة من الأوكزالوأسيتات في مطرس المتقدرة Mitochondrial matrix ويمكن لعدة مصادر أن تؤمن الأوكزالوأسيتات حيث تستقلب بعض الحموض الأمينية كالأسبارتات إلى أوكزالوأسيتات. ويمكن إنتاجها أيضاً عبر إضافة كربوكسيل للبيروفات عن طريق بيروفات كربوكسيلاز الإنزيم الذي يفعله الأسيتيل COA كما سيرد لاحقاً.

## **المفاهيم الأساسية المتعلقة بحلقة كريبس حلقة إنتاج الطاقة وتأمين الهياكل لسبل البناء:**

- ينشطر السكر سداسي الكربون (الغلوكوز أو الفركتوز ) إلى الغليسير ألدهيد-3- فوسفات وبعد تحول كيميائي يخسر المركب ثلاثي الكربون (البيروفات) كربوناً، ويشكل بعد اتحاده مع الجزيئة مرتفعة الطاقة تميم الإنزيم -A أو COA مركب أسيتيل-COA.
- مركب الأسيتيل CO-A هو المركب المحرك لحلقة TCA، تخرج بنتيجة تفاعلات حلقة كريبس جزيئتان من CO2 مقابل كل جزيئة أسيتيل تدخل الحلقة وتلتقط الخلية الطاقة الناتجة عن تفكيك الروابط الكيميائية لتحولها إلى ATP.
- لا يشكل تحلل الغلوكوز لمصدر الوحيد لأسيتيل-COA إذ يمكن للخلية الحصول على المركب من أكسدة الحموض الدسمة أو تحول بعض الحموض الأمينية.
- المركبات الوسيطة في حلقة كريبس والتي تتفاعل مع جزيئة الأسيتيل – COA الداخلة تنتج من تحلل الحموض الأمينية وممكن أن ينتج الأوكزالوأسيتات عن البيروفات مباشرة.

- تستعمل جزيئات  $FADH_2$ ,  $NADH$ ,  $GTP$  الناتجة عن تفاعلات حلقة كريبس لإنتاج  $ATP$  ويحصل ذلك في سلسلة الفسفرة التأكسدية التي تحتاج إلى الأكسجين.
- يعطي كل من  $NADH$  و  $FADH_2$  الإلكترونات التي تمر إلى جزيئات منظمة تتلقاها وتتحول فيما بينها لتنتهي بتفاعل يحتاج الأكسجين ويحرر الطاقة التي تحول جزيئات  $ADP$  إلى  $ATP$ .
- تحتاج تفاعلات الأكسدة في السلسلة التنفسية أو عمليات الفسفرة التأكسدية إلى الأكسجين في المرحلة النهائية لتتم وفي نفس الوقت تحصل عمليات الفسفرة ما يعني تلازم (Coupling) نمطي التفاعلات الكيميائية الأكسدة والفسفرة لإنتاج  $ATP$ .
- تنشط المستويات المرتفعة من  $ADP$  حصول عمليات الأكسدة وهو ما يؤمن التناسب بين عمليات الأكسدة والمطلوب من  $ATP$  (تكون الحاجة لعمليات الأكسدة مرتفعة عندما تكون مستويات  $ADP$  مرتفعة و تنخفض لدى ارتفاع مستويات  $ATP$ ).
- يمكن أن تقوم بعض العوامل الكيميائية بفصل الأكسدة عن الفسفرة و عندها يستهلك الأكسجين وتنتج الطاقة على شكل حرارة دون تشكل  $ATP$  (تنتج بعض الحيوانات الحرارة أثناء سباتها بهذه الآلية).
- أثناء الصيام يمكن للمخزن من الغليكوجين أن يؤمن عبر تحلله إلى غلوكوز الحاجة إلى الطاقة عبر تحلله وتأمين أسيتيل -  $COA$  ولكن مخزونه يكفي لفترة تقارب يوم واحد، بعدها يكون للمخزن من ثلاثيات الغليسريد عبر تحللها إلى غليسيرول وحموض دسمة وأكسدتها اللاحقة الدور الأكبر في توفير الأسيتيل -  $COA$  لحلقة حمض ثلاثي الكربوكسيل ( $TCA$ ).
- يمكن لاستقلاب الحموض الأمينية أن يؤمن الأسيتيل -  $COA$  أيضاً لكن ذلك يحصل في حالات متقدمة من الحرمان من الطعام (المخمصة Starvation) وذلك لأن ذلك يعني تحطيم البروتينات للحصول على الحموض الأمينية حيث لا تخزن الحموض الأمينية بشكل منفصل.
- حلقة كريبس لا تؤمن الطاقة فقط بل تشكل مركباتها حجر الأساس لاستحداث السكر (Gluconogenesis)، الشحوم (Lipogenesis)، والحموض الأمينية.
- يشكل مركب السكسينيل  $COA$  حجر الأساس لتصنيع حلقة البورفيرين ولاحقاً الهيموغلوبين.

- بعض الجزيئات الناتجة عن الحلقة كالغلوتامات والأسبارتات تستخدم لتصنيع البورينات والبيريميدينات لتركيب الـDNA، يعتمد سير تلك التفاعلات بشكل كبير على حاجة العضوية وعلى التلقيح الراجع الذي يتحكم بخطوات أساسية في السبل الاستقلابية.
- تتصل جزيئة الـ Acetyl COA مع تصنيع الشحوم ما يجعل الإفراط في تناول أي من أنماط الغذاء مصدرا لتشكيل الشحوم (كون المركبات المختلفة تتحول إلى أسيتيل COA).

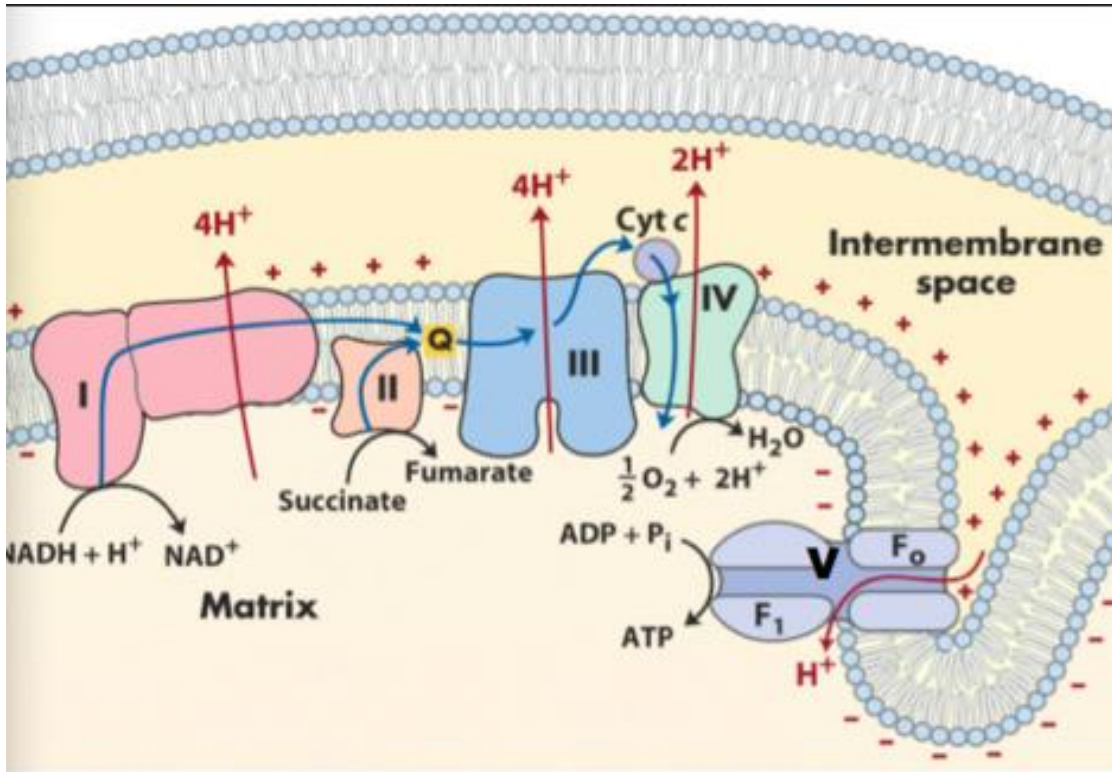
يبين الجدول التالي المنتج والمستهالك من الطاقة والمكافئات المرجعة خلال تفاعلات تحلل الجلوكوز وحلقة كريبس.

إنتاج الـ ATP و NADH و FADH2	تحلل الغلوكوز (السيترول)
1-	غلوكوز + ATP $\rightleftharpoons$ غلوكوز-6 فوسفات + ADP
1-	فركتوز - 6- فوسفات + ATP $\rightleftharpoons$ فركتوز 1،6 ثنائي فوسفات + ADP
2+	جزيتا 1،3 ثنائي فوسفات الغليسيرات $\rightleftharpoons$ جزيتي 3- فوسفو غليسيرات + جزيتي ATP
2+	جزيتا فوسفو اينول بيروفات + ADP $\rightleftharpoons$ جزيتي بيروفات + جزيتي ATP
	<b>حلقة كريبس والفسفرة التأكسدية (المتقدرات)</b>
جزيتي NADH	جزيتا بيروفات + جزيتا $NAD^+$ $\rightleftharpoons$ جزيتي أسيتيل COA + جزيتي NADH (خطوة تسبق مباشرة حلقة كريبس)
جزيتي NADH	جزيتا ايزوسيترات + جزيتا $NAD^+$ $\rightleftharpoons$ جزيتي 2- كيتوغلوتارات + جزيتي NADH
جزيتي NADH	جزيتا 2- كيتوغلوتارات + جزيتا $NAD^+$ $\rightleftharpoons$ جزيتي سوكسينيل + جزيتي NADH + COA
2+	جزيتا سوكسينيل + COA + جزيتا GDP $\rightleftharpoons$ جزيتي سوكسينات + جزيتي GTP
جزيتي FADH2	جزيتا سوكسينات + جزيتا FAD $\rightleftharpoons$ جزيتي فومات + جزيتي FADH2
جزيتي NADH	جزيتا مالات + جزيتا $NAD^+$ $\rightleftharpoons$ جزيتي أوكزالوأسينات + جزيتي NADH
	انتقال غليسيرول -3- فوسفات (بين السيترول- المتقدرات)
استهلاك جزيتي NADH	في السيترول جزيتا ديهيدروكسي أسيتون فوسفات + جزيتا NADH $\rightleftharpoons$ جزيتي غليسيرول-3- فوسفات + جزيتي $NAD^+$
جزيتي FADH2	في المتقدرة جزيتا غليسيرول -3- فوسفات + جزيتا FAD $\rightleftharpoons$ جزيتي ديهيدروكسي أسيتون فوسفات + جزيتي $FADH_2$



## الفسفرة التأكسدية Oxidative phosphorylation

- تحصل في الغشاء الداخلي للمتقدرات.
- يحوي الغشاء آلافاً من نسخ معقدات السلسلة التنفسية (تشكل البروتينات 80% منه).
- عبارة عن مجموعة معقدات متلاصقة ناقلة للإلكترون .
- المعقد الأول يحوي فلافين مونونوكليتيدي- بروتين حديد كبريت (FES).
- المعقد الثاني غير بروتيني (معقد اليوبيكينون).
- المعقدات 3-4 عبارة عن بروتينات تحوي مجموعة الهيم (سيتوكرومات)، المعقد 5 هو مصنعة الـ ATP
- تتواسط تلك المعقدات تحويل الأوكسجين لماء وإنتاج الـ ATP
- يتأكسد الـ NADH الناتج عن حلقة كريبس في المعقد الأول (FMN-FES) ينشطر الهيدروجن إلى  $H^+$  و  $e^-$
- تبدأ أكسدة الـ  $FADH_2$  في المعقد الثاني غير البروتيني (معقد اليوبيكينون) ما يعني الحصول على جزيئات ATP أقل من جزيئة الـ  $FADH_2$



الشكل-3 : معقدات وتفاعلات السلسلة التنفسية.

## الاقتران في السلسلة التنفسية:

- في نهاية السلسلة يعاد تشكيل الهيدروجن ويتقبله الأوكسيجن لتركيب جزيئة ماء.
- إذا ازدادت نفوذية الغشاء الداخلي للمتقدرات للبروتونات يسير نقل الالكترون بصورة أسرع دون تشكل مدروج البروتونات فنتحرر الطاقة على شكل حرارة دون أن تستخدم لإنتاج ال-ATP.
- يمكن لبعض الأدوية كالأسبرين بجرعات مرتفعة ولبعض المركبات الكيميائية كالدينيتروفينول أن يتسبب بذلك.
- يمتلك النسيج الشحمي البني هذه القدرة أيضاً.