مفهوم الطاقة والاستقلاب

دورة حمض الليمون

Citric Acid Cycle

حلقة كريبس

تخضع المواد الغذائية التي يتناولها الإنسان إلى مجموعة عمليات وتحولات ندعوها الاستقلاب (Metabolism) نحصل منها على الطاقة وتخزينها ، وتأمين الركائز لاصطناع مركبات الجسم.

ويتألف الاستقلاب من مرحلتين:

١- التقويض (الهدم) Catabolism:

تفاعلات مطلقة للطاقة ناتجة عن عمليات أكسدة المواد الغذائية.

٢- البناء Anabolism:

وهي تفاعلات اصطناع مركبات الجسم المختلفة.

- مراحل تشكل الطاقة:

١- الهضم والامتصاص:

تتحول المركبات إلى وحداتها الرئيسية:

البروتينات ← حموض أمينية

الشحوم ← غليسيرول + حموض دسمة

متعدد السكريد ← سكريات أحادية

٢- تتحول الوحدات الرئيسية إلى مركبات الطاقة الرئيسية:

- تحلل السكر ← البيروفات (حمض الحصرم) + مكافئات مرجعة

↓

(خلّيل) أستيل التميم A + مكافئات مرجعة

- الأكسدة البتائية للحموض الدسمة ← أستيل التميم A + مكافئات مرجعة

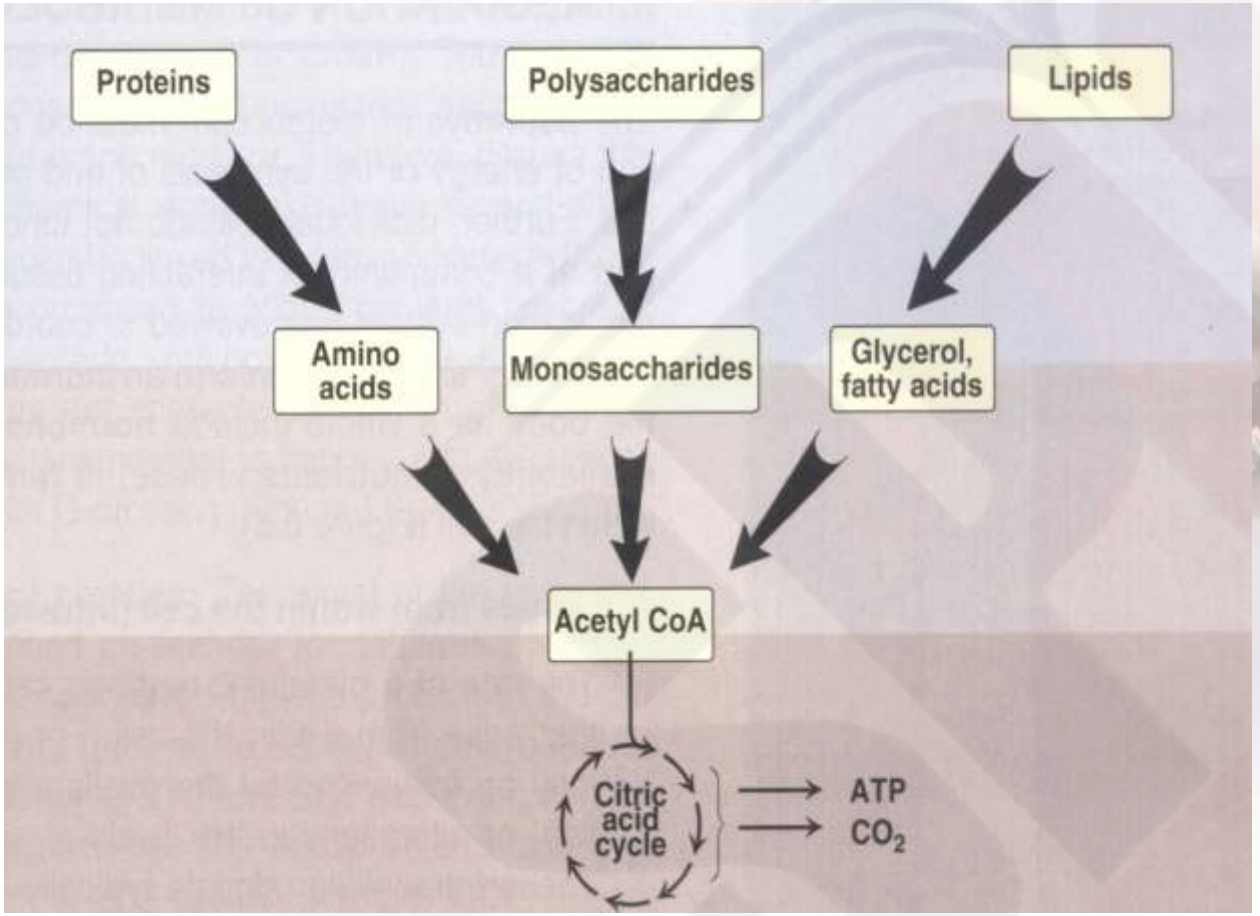
- نقل ونزع أمين الحموض الأمينية ← تتحول هياكلها إلى مركبات الطاقة الرئيسية

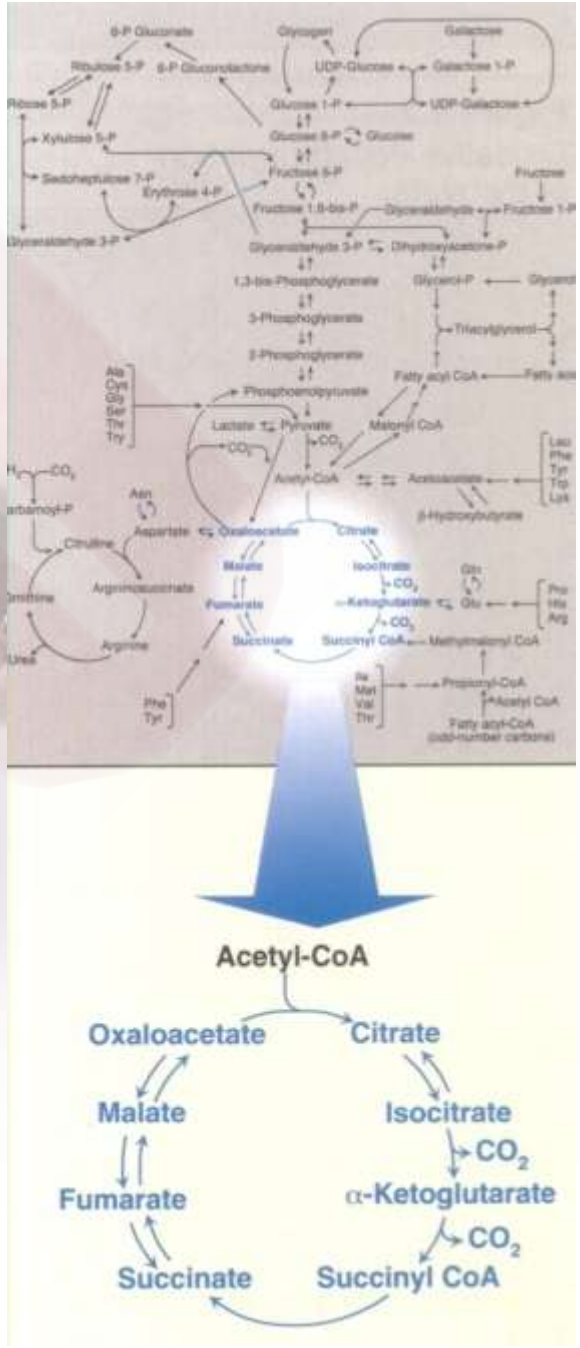
٣- أكسدة أستيل التميم A (Acetyl CoA) إلى CO_2:

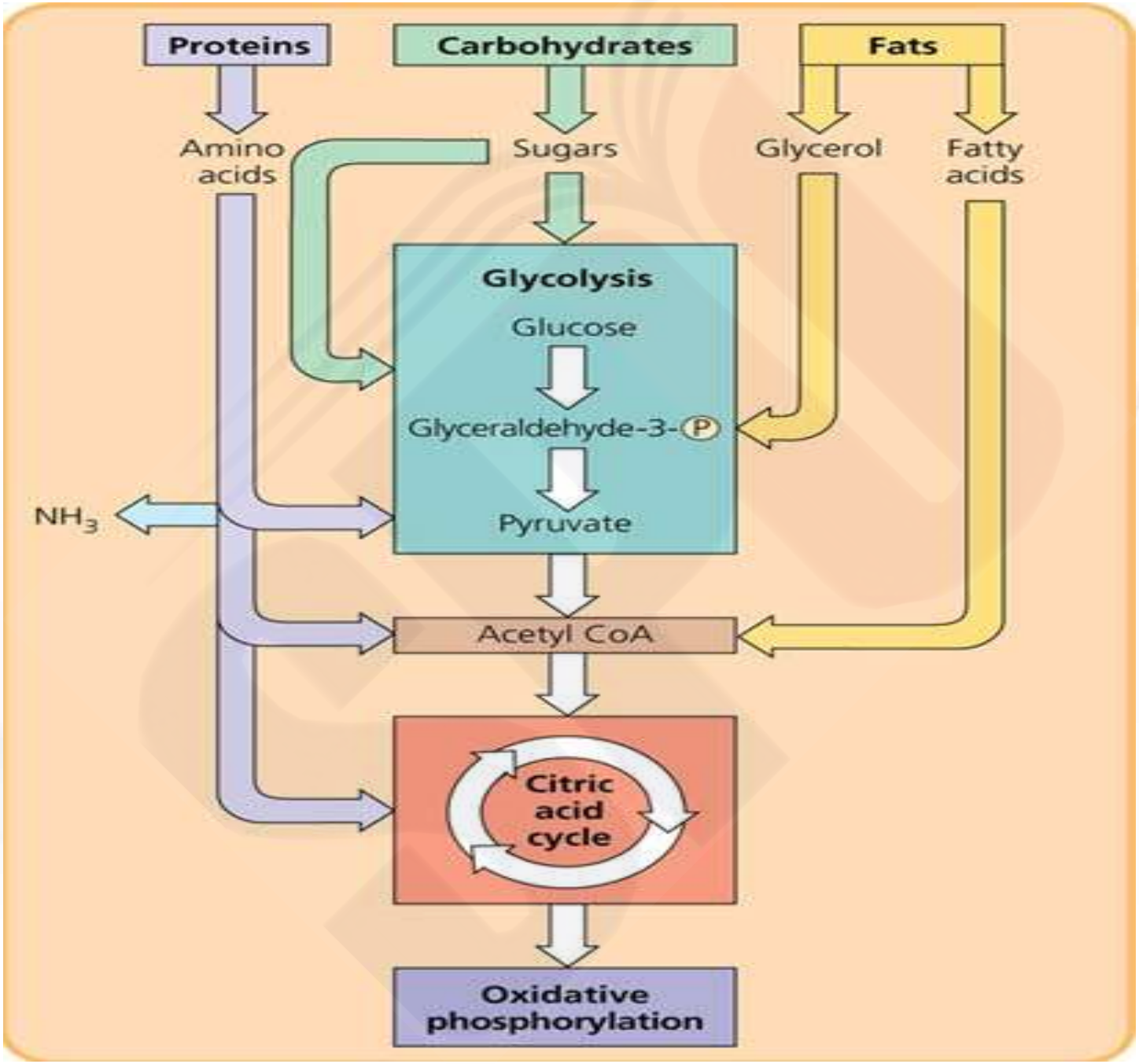
- حلقة كريبس ← مكافئات مرجعة + GTP

- السلسلة التنفسية حيث يتم نقل المكافئات المرجعة ← O_2 ← H_2O

ويقترن بعملية نقل الالكترونات اصطناع الـ ATP في المتقدرات (الفسفرة التأكسدية)


Proteins
Polysaccharides
Lipids
Amino acids
Monosaccharides
Glycerol, fatty acids
Acetyl CoA
Citric acid cycle
ATP
CO_2


Acetyl-CoA
Oxaloacetate
Citrate
Malate
Isocitrate
CO_2
Fumarate
α-Ketoglutarate
CO_2
Succinate
Succinyl CoA


Proteins
Carbohydrates
Fats
Amino acids
Sugars
Glycerol
Fatty acids
Glycolysis
Glucose
Glyceraldehyde-3-P
Pyruvate
NH_3
Acetyl CoA
Citric acid cycle
Oxidative phosphorylation

- **دورة حمض الليمون (Tricarboxylic Acid Cycle): (حلقة كريبس)**

وهي مجموعة التفاعلات الجارية في المتقدرات التي نحصل منها على الطاقة اللازمة لإنجاز العمليات الحيوية في الجسم، فهي السبيل النهائي للإستقلاب وتؤمن وسائل أكسدة أستيل التميم A (acetyl CoA) الذي ينتج عن استقلاب الحموض الأمينية، الحموض الدسمة، الكربوهيدرات.

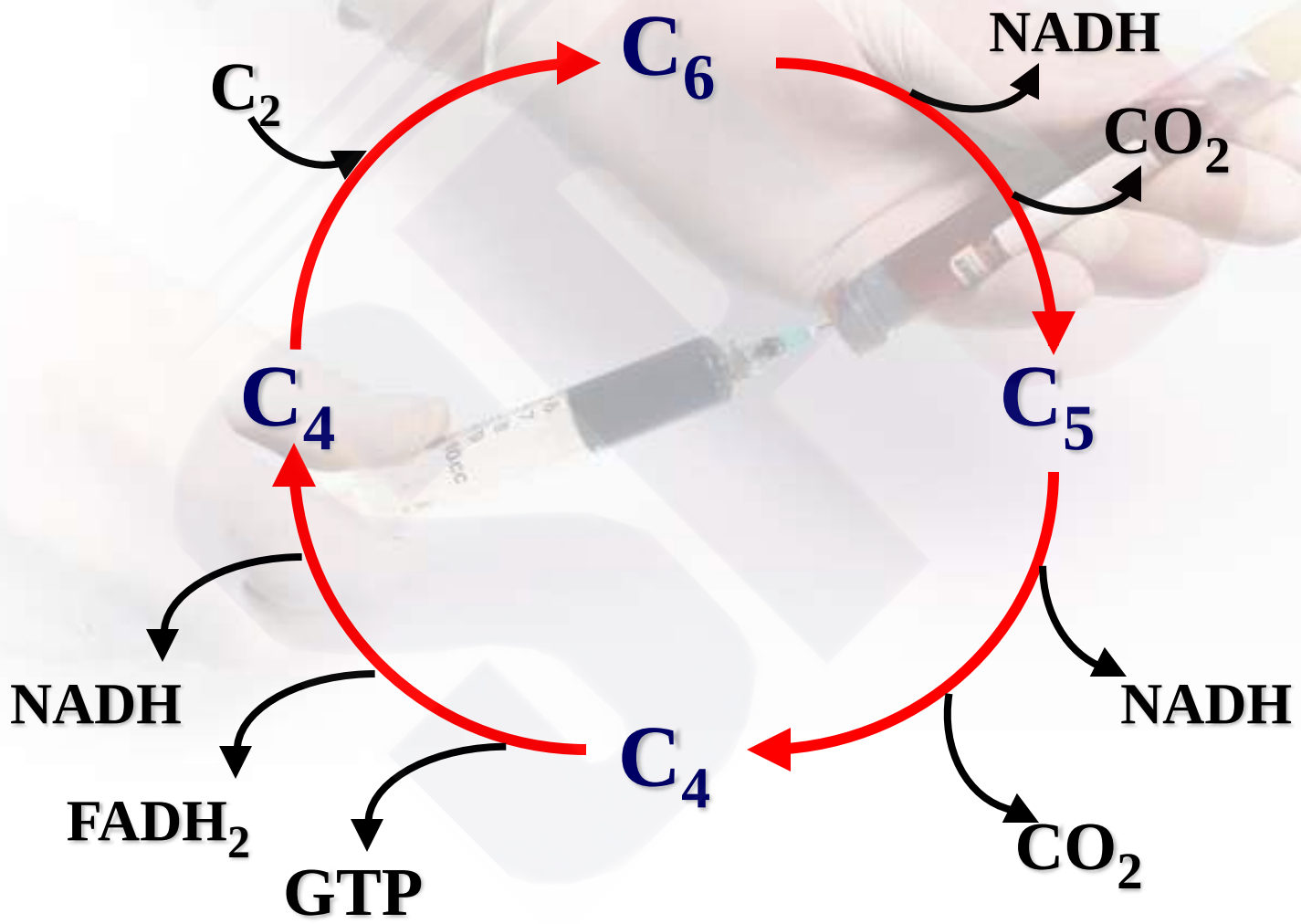
تشتمل هذه الدورة على ٨ مراحل محفزة بـ ٧ أنزيمات، أما الأنزيم الثامن فيترافق مع سلسلة نقل الالكترونات ضمن الغشاء الداخلي للمتقدرة.

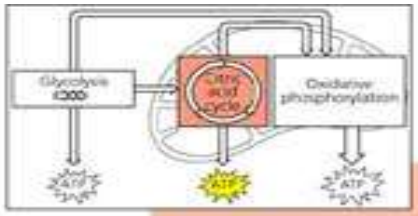
شكل التفاعل العام لجولة واحدة من حلقة كريبس هو التالي:

أستيل التميم A	التميم A
2 H_2O	2 CO_2
3 NAD^+	3 NADH + 3 H^+
FAD	$FADH_2$
GDP + Pi	GTP

يشكل أستيل التميم A الركيزة والأساس لبدء تفاعلات حلقة كريبس ويجب أن تتحول جميع المستقبلات إلى أستيل التميم A لكي تؤكسد بهذا المسلك.

تتضمن دورة حمض الليمون تجميع أستيل التميم A مع حمض رباعي الكربون ثنائي الكربوكسيل هو حمض الحماض الخلي (أوكزالوأسيتات) OXAC ← حمض سداسي الكربون ثلاثي الكربوكسيل هو حمض الليمون (السيترات) يخضع إلى سلسلة من التحولات يفقد خلالها ($2CO_2$) ← أوكزالوأسيتات من جديد.





1 Acetyl CoA adds its two-carbon acetyl group to oxaloacetate, producing citrate.

2 Citrate is converted to its isomer, isocitrate, by removal of one water molecule and addition of another.

3 Citrate loses a CO_2 molecule, and the resulting compound is oxidized, reducing NAD^+ to NADH.

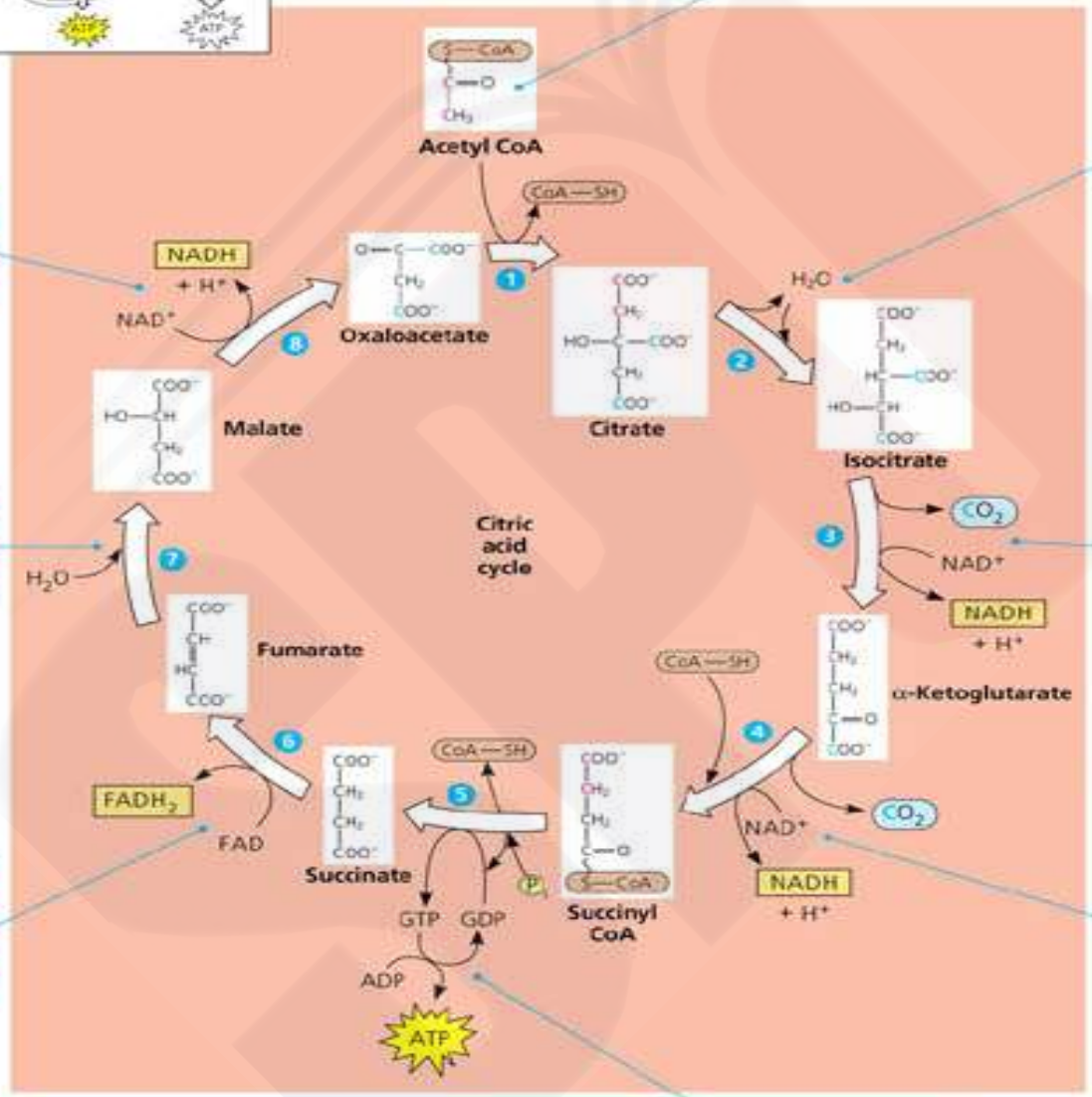
4 Another CO_2 is lost, and the resulting compound is oxidized, reducing NAD^+ to NADH. The remaining molecule is then attached to coenzyme A by an unstable bond.

5 CoA is displaced by a phosphate group, which is transferred to GDP, forming GTP, and then to ADP, forming ATP (substrate-level phosphorylation).

6 Two hydrogens are transferred to FAD, forming $FADH_2$ and oxidizing succinate.

7 Addition of a water molecule rearranges bonds in the substrate.

8 The substrate is oxidized, reducing NAD^+ to NADH and regenerating oxaloacetate.



• مراحل دورة حمض الليمون:

١- يتكاثف حمض الحماض الخلي مع خلّيل التميم A ليشكل حمض الليمون:

أوكزالوأسيتات + أستيل التميم A $\xrightarrow{\text{صانع السيترات}}$ السيترات

٢- تحويل حمض الليمون إلى حمض الليمون النظير:

السيترات $\xrightarrow{\text{أكونيتاز}}$ ايزو السيترات

٣- يتحول حمض الليمون النظير إلى ألفاكيتوغلوتارات بأكسدته بنزع الكربوكسيل:

(نازع هيدروجين الايزوسيترات)

ايزو السيترات + NAD^+ $\longrightarrow$ α-كيتوغلوتارات + CO_2 + NADH

٤- يتشكل سوكسينيل التميم A عن طريق نزع الكربوكسيل التأكسدي للألفاكيتوغلوتارات:

(نازع هيدروجين الألفاكيتوغلوتارات)

α-كيتوغلوتارات + NAD^+ + CoA $\longrightarrow$ سكسنيل CoA + CO_2 + NADH

٥- تتولد رابطة فوسفات عالية الطاقة من تحول سكسنيل التميم A إلى حمض الكهرمان وبوجود غوانزين ثنائي الفوسفات GDP + Pi:

سكسنيل CoA + Pi + GDP $\xrightleftharpoons{\text{تيوكيناز}}$ سكسينات + GTP + CoA

GDP + ATP $\rightleftharpoons$ GTP + ADP

٦- يتأكسد حمض الكهرمان بنزع الهيدروجين إلى حمض الدخان:

سكسينات + FAD $\xrightarrow{\text{(نازع هيدروجين الكهرمان)}}$ فومارات + $FADH_2$

٧- إماهة حمض الدخان معطياً حمض التفاح:

فومارات + H_2O $\xrightarrow{\text{دخاناز}}$ مالات

٨- يعاد تشكيل حمض الحماض الخلي بتحول حمض التفاح:

مالات + NAD^+ $\xrightarrow[\text{(نازع هيدروجين حمض التفاح)}]{}$ أوكزالوأسيتات + H^+ + NADH

وبذلك تكتمل الدورة بإعادة تشكيل حمض الحماض الخلي OXAC الذي يتكاثف مع جزيئة ثانية من خليل التميم A ليعيد الدورة من جديد.

الأكسدة الحيوية

تتضمن تفاعلات وعمليات التقويض (الهدم) على عدد من تفاعلات الأكسدة والإرجاع التي تنتقل فيها الالكترونات من مركب إلى آخر.

مركب $-$ e^- ⟵ تأكسد

مركب $+$ e^- ⟵ أرجع

وتسمى الالكترونات المنقولة بالمكافئات المرجعة

في الأكسدة الهوائية لا تتم أكسدة مركبات الوقود مباشرة بالـ O_2 لأنه يحرر مقدار كبير من الطاقة ← تلف الخلية الحية.

لذلك تلجأ الخلايا إلى عملية المناقلة الالكترونية لتجزئة الطاقة المحمولة بوساطة المكافئات المرجعة إلى عدة مراحل:

تبدأ بنقل هذه المكافئات المرجعة إلى ثلاث تمائم متخصصة وهي:

FAD , $NADP^+$, NAD^+

وتستعمل المكافئات المرجعة المحمولة:

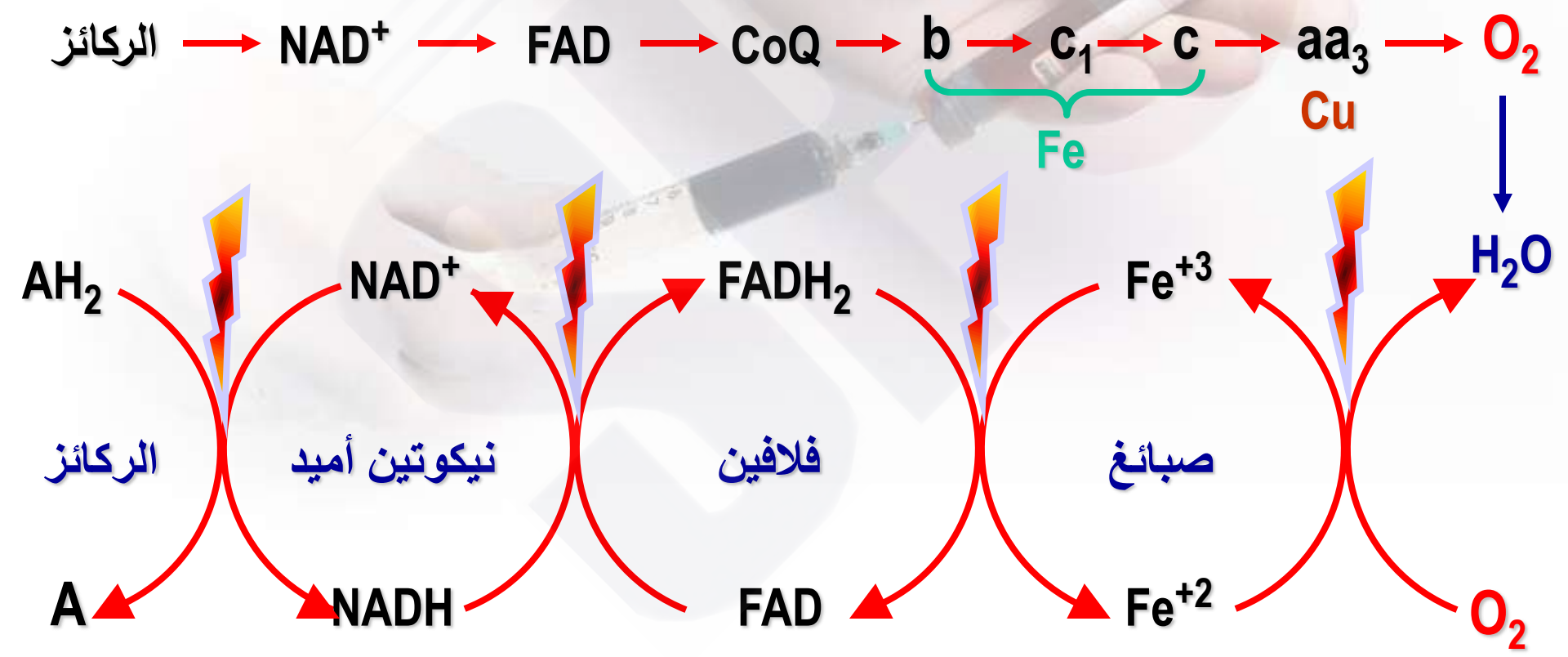
- بوساطة $NADP^+$ ← عمليات البناء
- بوساطة NAD^+ و FAD ← سلسلة الصبائغ ← المستقبل النهائي O_2

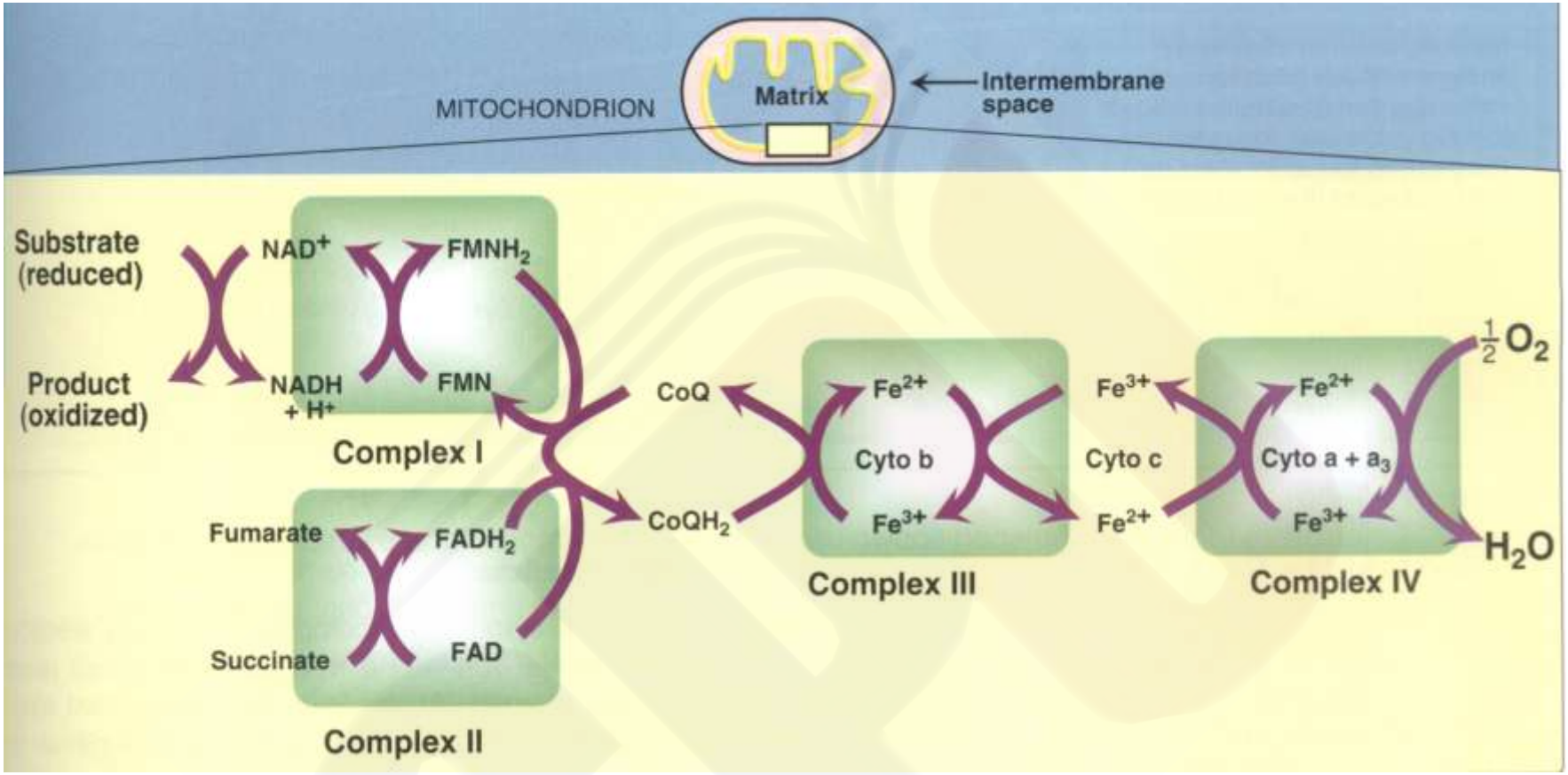
- **الفسفرة التأكسدية (Oxidative Phosphorylation):**

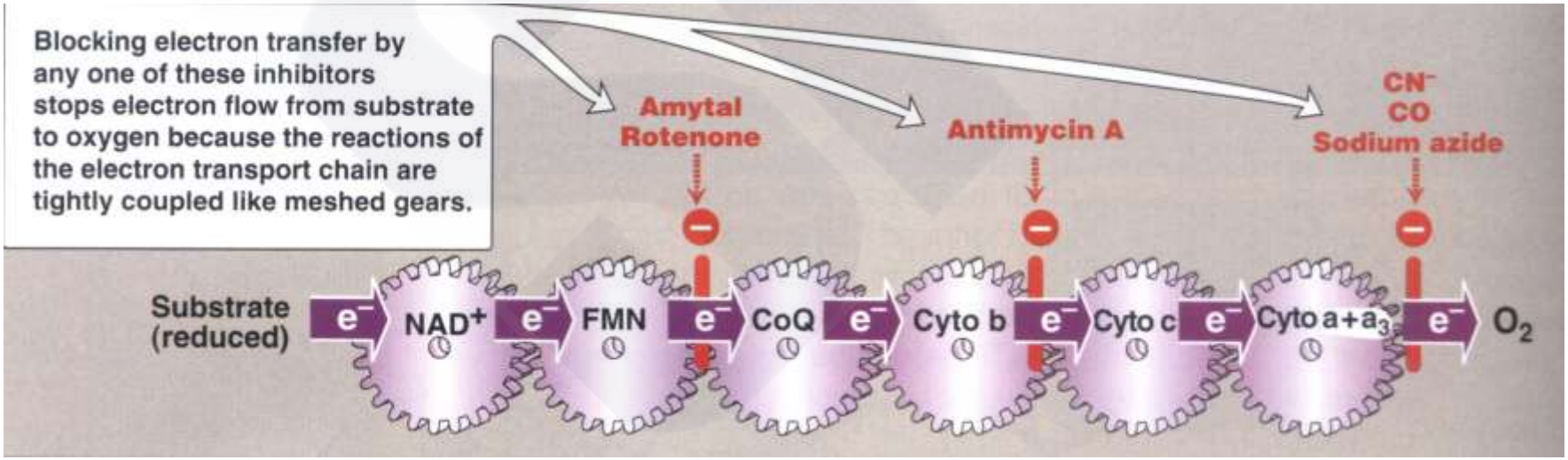
هي العملية التي يتم فيها تشكيل واختزان الطاقة على شكل ATP والناتجة عن عمليات انتقال الالكترونات.

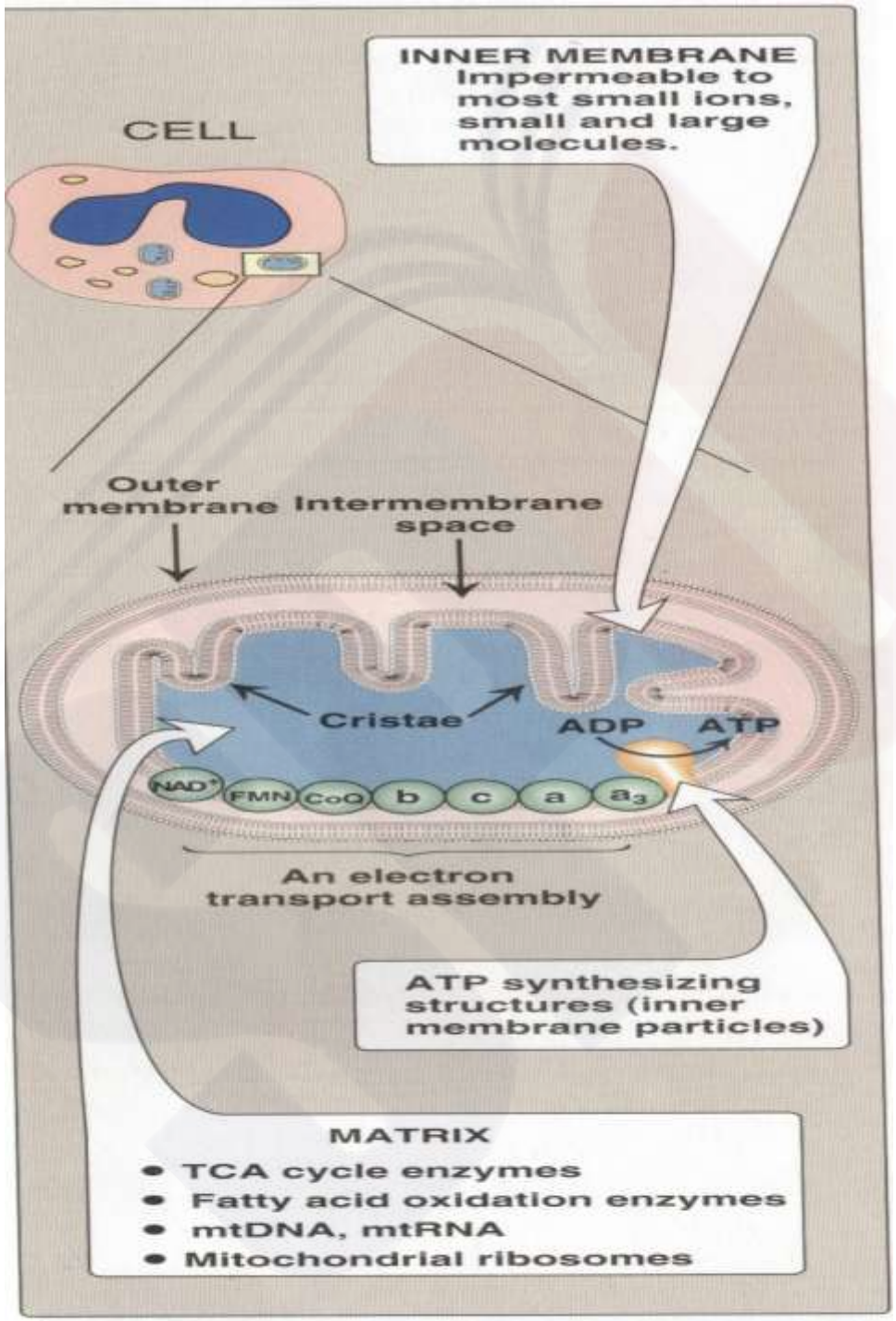
- **السلسلة التنفسية (Electron Transport Chain):**

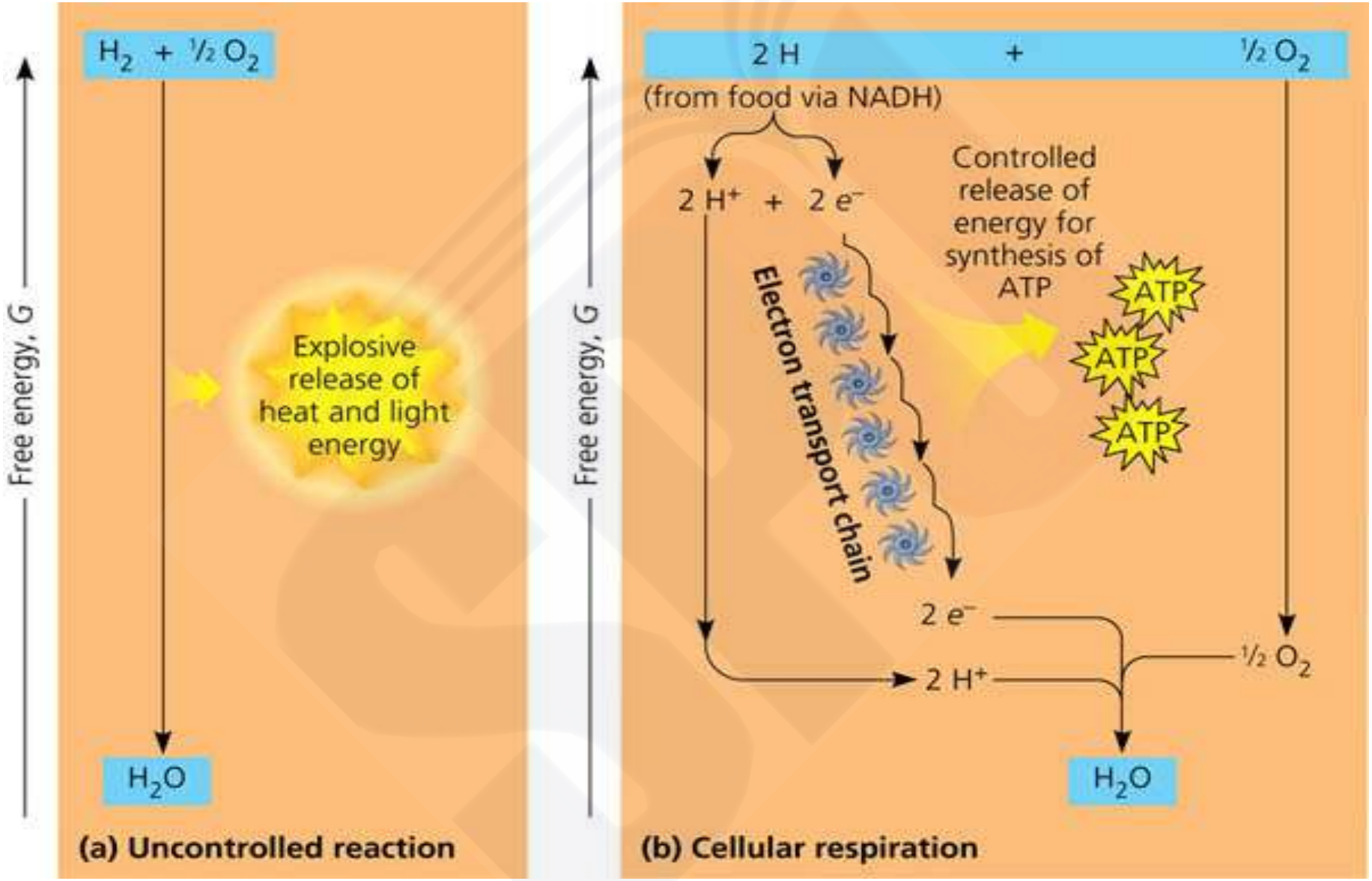
هي مجموعة الأنزيمات والنواقل الالكترونية الموجودة داخل المتقدرات والمرتبة بحسب فرق الكمون بين الأكسدة والإرجاع (ردوكس Redox) والمسؤولة عن نقل المكافئات المرجعة من الركائز ← O2




MITOCHONDRION
Matrix
Intermembrane space
Substrate (reduced)
Product (oxidized)
NAD^+
$NADH + H^+$
$FMNH_2$
FMN
Complex I
Fumarate
Succinate
$FADH_2$
FAD
Complex II
CoQ
$CoQH_2$
Fe^{2+}
Cyto b
Fe^{3+}
Complex III
Fe^{3+}
Cyto c
Fe^{2+}
Fe^{2+}
Cyto a + a_3
Fe^{3+}
Complex IV
$\frac{1}{2}O_2$
H_2O


Blocking electron transfer by any one of these inhibitors stops electron flow from substrate to oxygen because the reactions of the electron transport chain are tightly coupled like meshed gears.
Amytal
Rotenone
Antimycin A
CN^-
CO
Sodium azide
Substrate (reduced)
e^-
NAD^+
FMN
CoQ
Cyto b
Cyto c
Cyto a+a_3
O_2


INNER MEMBRANE
Impermeable to most small ions, small and large molecules.
CELL
Outer membrane
Intermembrane space
Cristae
ADP
ATP
NAD+
FMN
CoQ
b
c
a
a3
An electron transport assembly
ATP synthesizing structures (inner membrane particles)
MATRIX
• TCA cycle enzymes
• Fatty acid oxidation enzymes
• mtDNA, mtRNA
• Mitochondrial ribosomes


Free energy, G
H_2 + ½ O_2
Explosive release of heat and light energy
H_2O
(a) Uncontrolled reaction
Free energy, G
2 H + ½ O_2
(from food via NADH)
2 H^+ + 2 e^-
Controlled release of energy for synthesis of ATP
ATP
ATP
ATP
Electron transport chain
2 e^-
2 H^+
½ O_2
H_2O
(b) Cellular respiration

- **مفهوم السلاسل التنفسية والفسفرة التأكسدية:**

معظم الطاقة المتحررة أثناء عمليات الاستقلاب توجد على شكل مكافئات مرجعة. تقوم السلاسل التنفسية بنقل هذه الالكترونات حتى تصل إلى تفاعلها الأخير مع O_2 وتقتنص الطاقة بشكل مركبات فسفات عالية الطاقة وتختزن على شكل ATP تقع مقومات السلسلة التنفسية في المتقدرات مرتبة بحسب تزايد كمون الردوكس بحيث تنساب المكافئات المرجعة على شكل متدرج.

- **أهم الأنزيمات والنواقل في السلسلة التنفسية:**

١) أنزيمات نازعات الهيدروجين تمائمها النيكوتين أميد: (NAD^+)

يؤكسد الـ NAD^+ الركائز وفق التفاعل:

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

تعاد أكسدة $NADH + H^+$ بالبروتينات الفلافينية

بذلك يقوم الـ NAD^+ بنقل المكافئات المرجعة من الركائز إلى التمائم الفلافينية:

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

٢) أنزيمات نازعات الهيدروجين تمائمها الفلافين: FAD أو FMN

يتقبل جزيء الفلافين المكافئات المرجعة من مصدرين:

- إما من الركائز مباشرة وفق المعادلة:

$$FAD + AH_4 \rightleftharpoons FADH_2 + AH_2$$

- أو من تمائم الـ $NADH + H^+$

وتعاد أكسدتها في السلسلة التنفسية بوساطة التميم اليوبيكينون

٣) اليوبيكينون: CoQ

مادة دسمة موجودة في المتقدرات يشبه تركيبه الـ Vit K

يقوم CoQ بنقل المكافئات المرجعة من التمائم الفلافينية ← الصبائغ

٤) سلسلة الصبائغ: b و c_1 و c

تتركب الصبائغ من بروتين هيمي الحاوي على Fe القابل للتذبذب بين Fe^{+3} و Fe^{+2} أثناء عمليات الأكسدة والإرجاع.

وبالتالي تنقل المكافئات المرجعة من اليوبيكينون ← أوكسيداز الصبائغ (aa_3)

تتركب الـ aa_3 من بروتين هيمي الحاوي على Cu وتملك ألفة عالية تجاه الأوكسجين لذلك فهي تعاد أكسدتها بالـ O_2 المتقبل الأخير للمكافئات المرجعة.

Compounds with a large negative E_o (located at top of the table) are strong reducing agents—that is, they have a strong tendency to lose electrons.

Redox pair	E_o
$NAD^+/NADH$	-0.32
$FMN/FMNH_2$	-0.22
Pyruvate/lactate	-0.19
Cytochrome c Fe^{3+}/Fe^{2+}	+0.07
$1/2\ O_2/H_2O$	+0.82

Compounds at the bottom of the table are strong oxidizing agents, that is, they want to accept electrons.

Figure 6.12
Standard reduction potentials of some reactions.

عندما تتأكسد الركائز بوساطة NAD^+ يتشكل ٣ جزيئات ATP

وعندما تتأكسد الركائز بوساطة FAD يتشكل جزيئان ATP

- وقد حددت مناطق اختزان الطاقة في السلسلة التنفسية في ثلاثة مراكز:

الأوّل: أكسدة الـ NADH بالـ FAD

الثّاني: أكسدة الصبيغي b

الثّالث: قبل aa_3 مباشرة

- مثبطات السلسلة التنفسية والفسفرة التأكسدية:

١) مثبطات تامة توقف السلسلة التنفسية في ثلاث مناطق تتوافق مع مراكز اختزان الطاقة: المركز الأول *(Amytal, Rotenone)*

المركز الثاني *(Antimycin A)* ، المركز الثالث *(CN, CO)*

٢) مثبطات الفسفرة التأكسدية. (نواقل ADP و ATP)

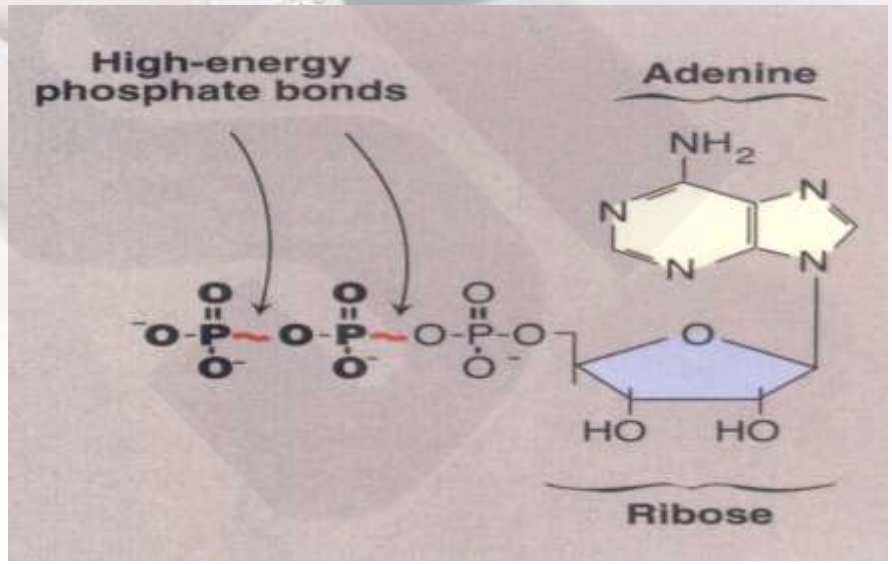
٣) مفككات الاقتران. (تستمر الأكسدة دون الفسفرة التأكسدية)

- **الطاقة الناتجة عن أكسدة جزئية من خليل التميم A عبر حلقة كريبس:**

إن عمليات الأكسدة التي قامت بها أنزيمات نازعات الهيدروجين في دورة حمض الليمون أدت إلى تشكيل:

- ٣ جزيئات من NADH = ٣ × ٣ = ٩ جزيئات ATP
- جزيئة واحدة من $FADH_2$ = ١ × ٢ = ٢ ATP
- جزيئة واحدة من ATP = ١ ATP

وبالتالي تكون محصلة الطاقة الناتجة = ١٢ جزيئة ATP



النهاية

THE END