



كلية التربية للعلوم الصرفة
قسم علوم الحياة
المرحلة : الرابع الصباحي

محاضرة فسلجة الحيوان النظري

الايض الخلوي / دورة كريبس
اعداد

م. لؤي قاسم عبد الحميد

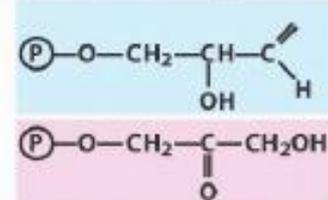
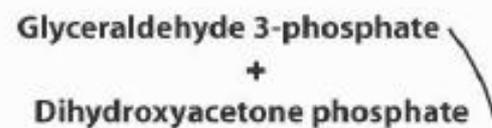
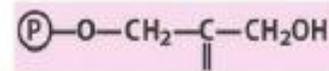
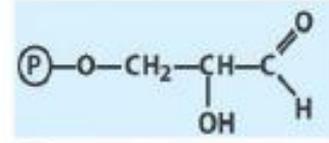
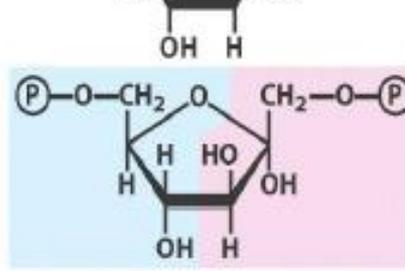
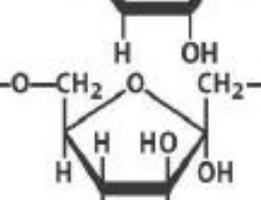
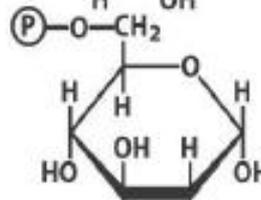
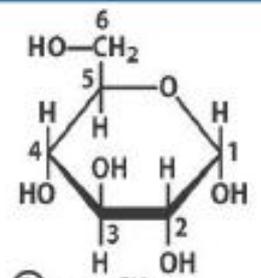
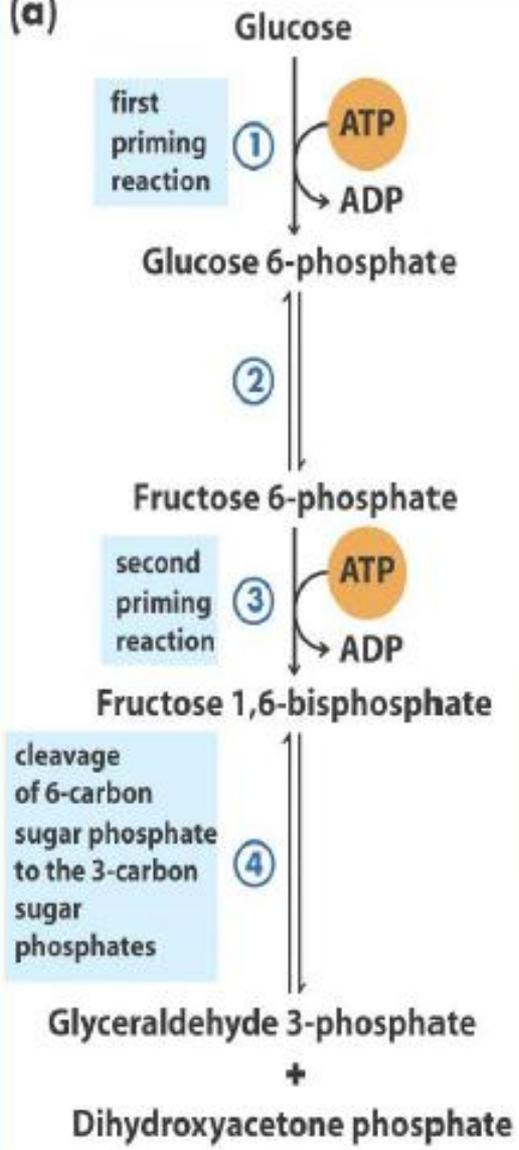
تحلل السكر (glycolysis) :

(الكلايكوليسيس مشتقة من الكلمة الاغريقية كلايكس بمعنى حلو او سكر وال لايسس بمعنى انشطار او تحلل):- وهي العملية التي يقوم بها الكائن الحي بتحطيم سكر الكلوكوز وتحويله الى بايروفيت بواسطة سلسلة من التفاعلات الانزيمية لغرض الحصول على طاقة. تتم عملية تحلل السكر على مرحلتين والتي تتضمن المرحلة الاولى التي تسمى المرحلة التحضيرية والمرحلة الثانية مرحلة ربح الطاقة . وتكون الطاقة اما ATP او NADH .

في تفاعلات التحلل السكري المتعاقبة توجد ثلاث انواع من التحولات الكيميائية :-

- 1- تكسير الهيكل الكربوني للكلوكوز الى بايروفيت
- 2- فسفرة ADP الى ال ATP بواسطة المركبات العالية الطاقة المتكونة اثناء التحلل السكري.
- 3- نقل ايون الهيدروجين الى ال NAD لتكوين NADH

(a)



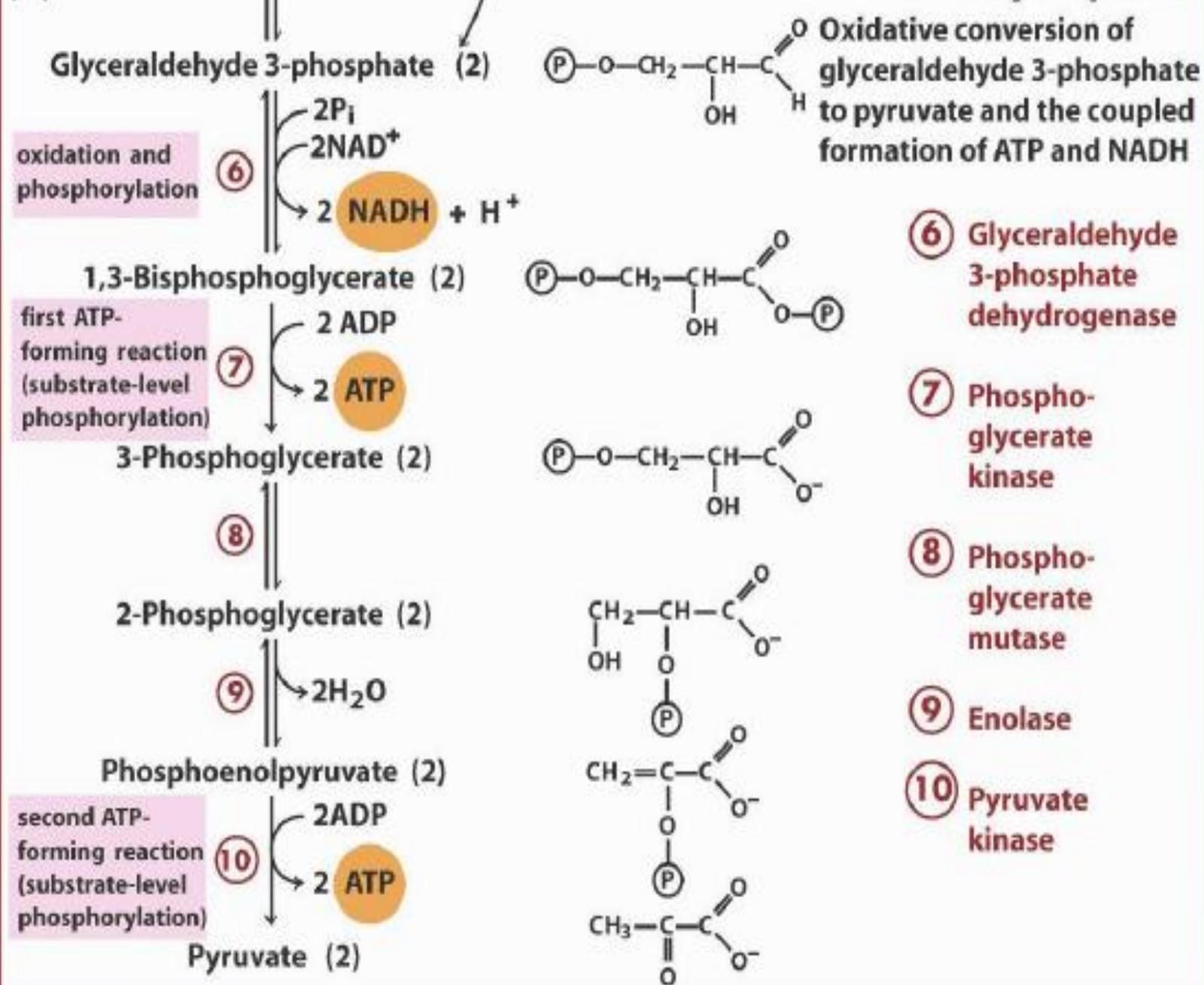
Preparatory phase

Phosphorylation of glucose and its conversion to glyceraldehyde 3-phosphate

- ① Hexokinase
- ② Phosphohexose isomerase
- ③ Phosphofructokinase-1
- ④ Aldolase
- ⑤ Triose phosphate isomerase

(b)

Payoff phase



مصير الكلوكوز في الدم:

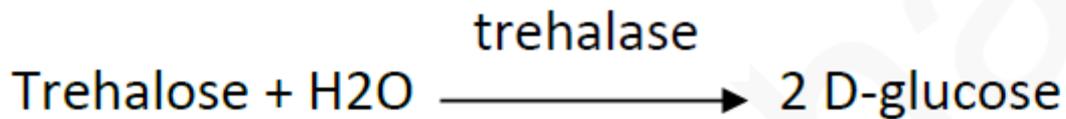
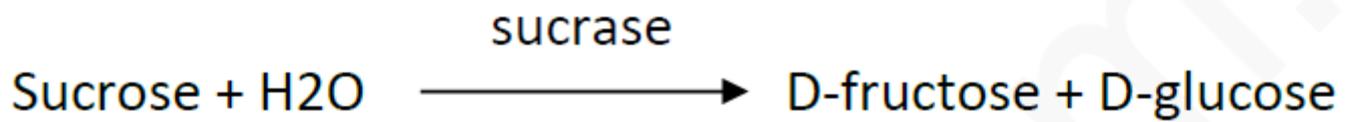
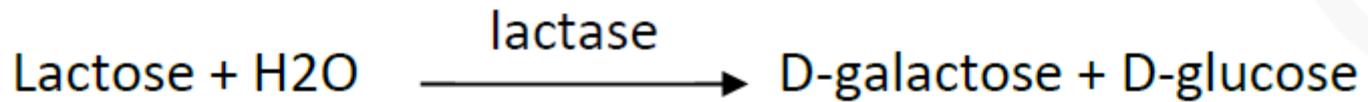
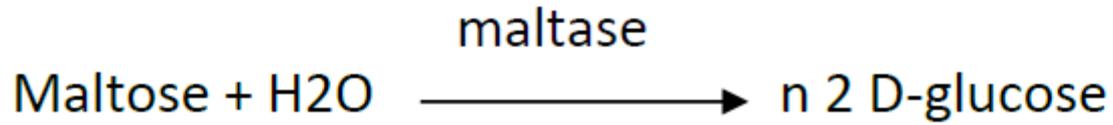
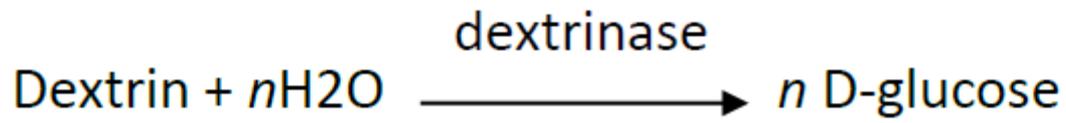
1. يتم نقله بواسطة الدم إلى الأنسجة المختلفة في الجسم.

2. يتم استغلاله في الأنسجة المختلفة بالطرق التالية:

- أكسدة الكلوكوز لإنتاج الماء وثنائي اوكسيد الكربون والطاقة عن طريق الكلايكوليسس ودورة كريبس.
 - تحويل الكلوكوز إلى مكونات أخرى ذات أهميه بايولوجية مثل: الريبوز والديوكسي راببوز لتصنيع الأحماض النووية والفركتوز الذي يدخل في تكوين السائل المنوي.
 - حمض الكلوكيورونيك في الكبد وهو هام للتفاعلات التي يتم فيها تحويل المواد السامة إلى مواد غير سامة.
 - سكريات أمينية لصنع السكريات المخاطية.
3. التخزين: يتم تخزين الكلوكوز في الكبد والعضلات على هيئة جلايكوجين بواسطة عملية تسمى الكلايكوجينيسيس. ويتم تخزينه في الكبد والنسيج الشحمي على هيئة دهون متعادلة عن طريق عملية تسمى ليبوجينيسيس.

العديد من الكربوهيدرات بالإضافة إلى الكلوكوز يلتقي مسارها التقويضي بالكلايكوليسس، بعد أن تحولت إلى واحدة من المركبات الوسطية للكليكوليسس. اهم السكريات المخزونة هي الكلايكوجين والنشا. السكريات الثنائية المالتوز، اللاكتوز، تريهالوز، والسكروز. والسكريا الأحادية ، مانوز، والكالاكتوز..

الكلايكوجين والنشا يتم تكسيرها بواسطة الفسفرة. السكريات المتعددة والثنائية الغذائية تخضع للتحلل إلى سكريات احادية. وبالنسبة لمعظم البشر فان والنشا هو المصدر الرئيسي للكربوهيدرات في النظام الغذائي.



دورة كريبس هي المسار الثاني من ثلاثة مسارات ايضية مرتبطة باستقلاب
الكاربوهيدرات وإنتاج ATP , وهذه المسارات هي تحلل الكلوكوز
Glycolysis لإنتاج البايروفيت واكسدته الى استيل Acetyl-COA ودورة
كريبس حيث يتم حفظ الطاقة بناقلات الكترولون مختزلة NADH و FADH2
والسلسلة التنفسية) يتم نقل الإلكترونات إلى O2 مستقبل الإلكترونات النهائي
عبر سلسلة من الجزيئات التي تحمل الإلكترونات - - المعروفة باسم السلسلة
التنفسية

دورة حامض الستريك وتعرف أيضاً بدورة الاحماض ثلاثية الكربوكسيل Tricarboxylic acid أو دورة كريبس Krebs Cycle (نسبة الى مكتشفها) هي سلسلة من التفاعلات الكيميائية المحفزة بالإنزيمات لها أهمية أساسية في جميع الخلايا الحية التي تستخدم الأكسجين في التنفس الخلوي. ويتم فيها أكسدة الكلوكوز والسكريات الأخرى الى استيل -COA و CO_2 بواسطة معقد انزيم البايروفيت ديهيدروجينيز:- وهذا المعقد هو مجموع ثلاث انزيمات- تقع في الميتوكوندريا من خلايا حقيقية النواة وفي السيتوسول من بدائيات النوى. إن التفاعل الكلي الذي يحفزه معقد البايروفيت ديهيدروجينيز هو عملية أكسدة لنزع الكربوكسيل ، وهي عملية أكسدة لا رجعة فيها تتم فيها إزالة مجموعة الكربوكسيل من البيروفيت وطرحها كجزء ثاني أكسيد الكربون وتكوين الاستيل -COA .

تؤمن دورة كريبس هياكل كاربونية لبناء العديد من المركبات كـبعض الأحماض الأمينية ولذلك بعض تفاعلاتها هامة مثل الالفـا كيتوكوتاريت يتم نقل مجموعة الامين لانتاج الكلوتاميت والتي يمكن استخدامه لانتاج بيورين النيوكليوتيدات، والارجنين والبرولين. السكسـنيل COA- يمكن استخدامه لصناعة البورفرين.والفيومريت والاوـكزالواسيتيت يمكن استخدامه لصنع بعض الاحماض الامينية وايضا يرمدين النيوكليوتيدات.

دورة كريس Krebs cycle

سميت دورة كريس (نسبة إلى العالم كريس Krebs الذي افترض ميكانيكية هذه الدورة عام 1937) وتسمى أيضاً بدورة الحامض الثلاثي الكربوكسيل Tricarboxylic cycle أو دورة حامض الستريك Citric acid cycle (نسبة إلى نواتج الدورة).

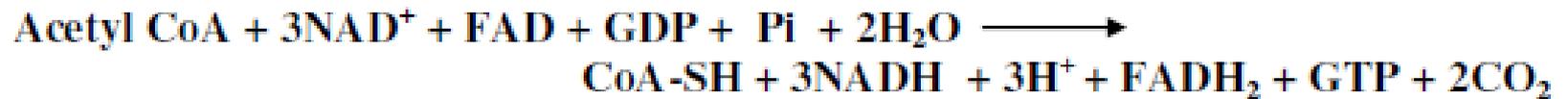
1- تعريف الدورة:

تعرف دورة كريس بأنها المسار النهائي لأكسدة الكربوهيدرات والأحماض الدهنية والأحماض الأمينية وتتم بوجود الأوكسجين لخلايا الحيوانات والنباتات الراقية ومعظم الإحياء المجهرية. والتي تحدث فيها أكسدة ذرتي كاربون (من أسيتايل مرافق الإنزيم A (Acetyl CoA)) الداخلة إلى الدورة.

2- موقع الدورة في الجسم: تحدث في جميع خلايا أنسجة الجسم.

3- موقع الدورة في الخلية: المايتوكوندريا.

4- المعادلة الكلية للدورة:



يلاحظ من المعادلة أعلاه ان دورة كريس تستخدم لأكسدة الوحدات الحاوية على ذرتي كاربون (إن كل دورة منها تعمل على أكسدة ذرتي كاربون والتي تخرج على شكل جزيئين من ثاني أوكسيد الكاربون).

5- الغاية من الدورة:

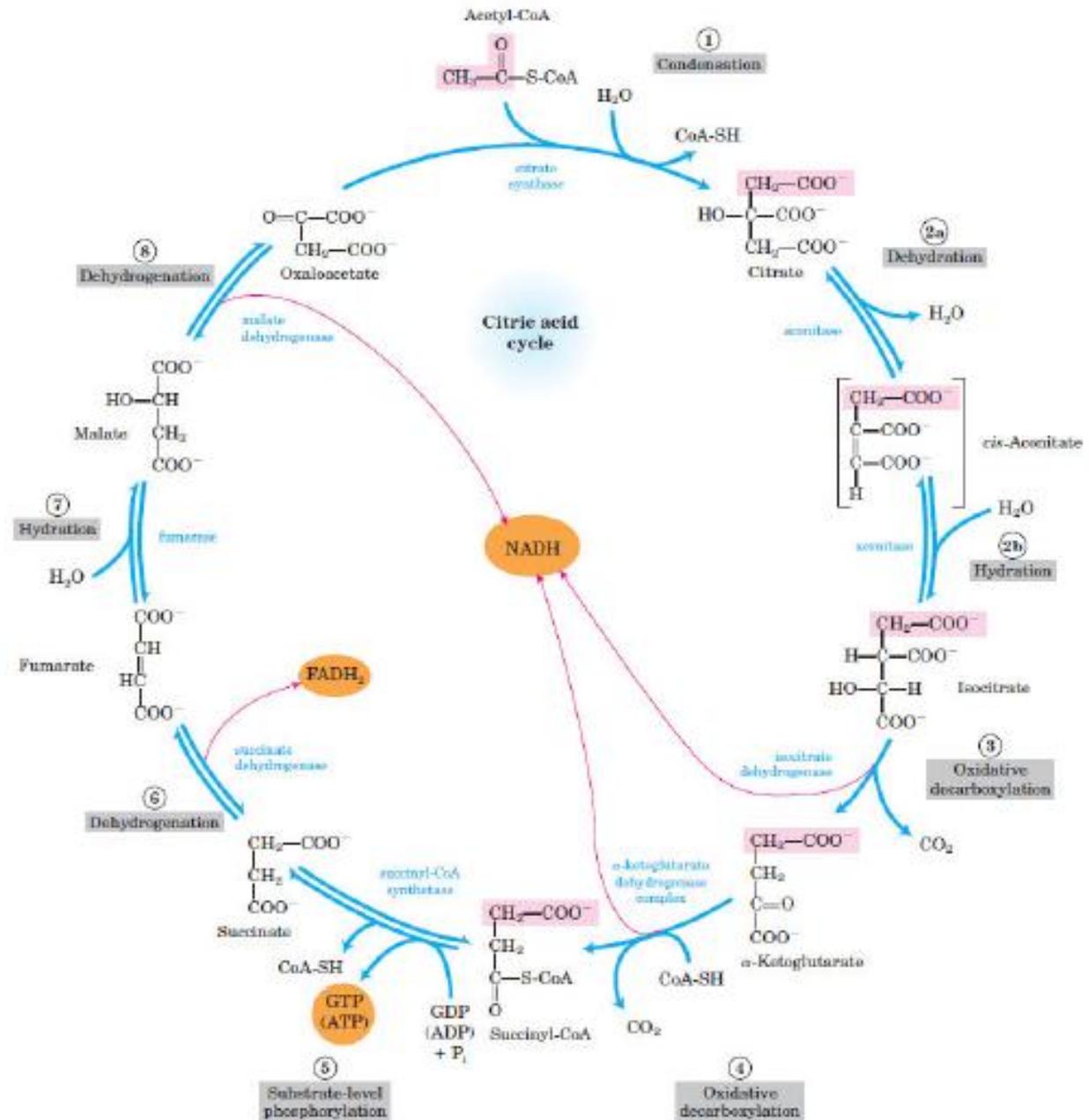
أ- تعد الدورة مصدراً جيداً لتوليد القوى المختزلة في المايٲوكونديريا على شكل مرافقات الإنزيم NADH (ثلاث جزيئات) و FADH₂ (جزيئة واحدة) والتي تستخدم لإنتاج الطاقة في سلسلة نقل الإلكترونات.

ب- تعد الدورة مصدراً لتوليد الطاقة على شكل جزيئة GTP والتي تتحول إلى جزيئة ATP بفعل إنزيم نيوكليوسيد ثنائي فوسفات كاينيز Nucleoside diphosphate kinase استناداً إلى المعادلة الآتية:



ج- تستخدم المواد الوسيطة الناتجة من الدورة لأغراض بنائية، كالأحماض الدهنية والأحماض الأمينية وغيرها (والتي سيتم ذكرها لاحقاً).

د- تعد بعض المواد الوسيطة الناتجة مواد سيطرة (تنظيمية) لعدد من الإنزيمات في مسارات أخرى.

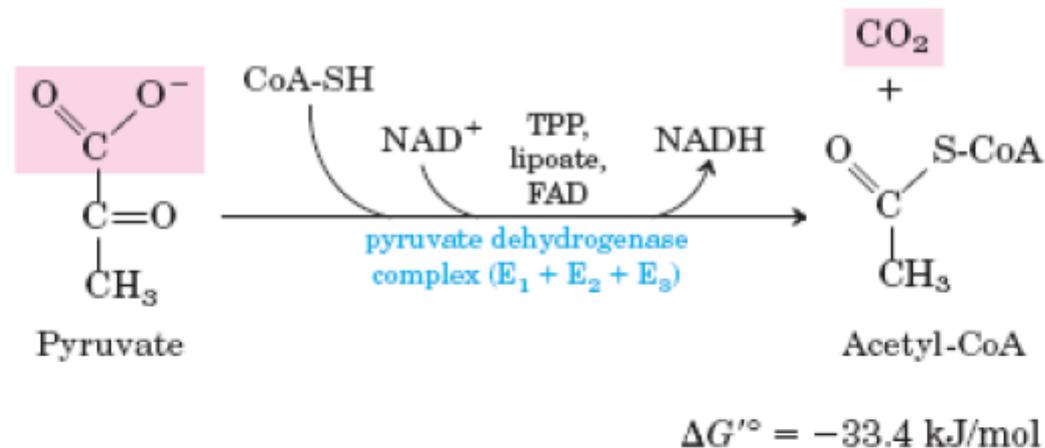


الشكل (7-2): دورة كريبس.

7- الخطوات التفصيلية لدورة كربس:

قبل عملية الدخول للدورة ومعرفة تفاصيلها يجب معرفة كيفية تحول جزيئة البايروفيت إلى أسيتايل مرافق الإنزيم A (Acetyl CoA) والتي تتحول بثلاث خطوات رئيسة الأولى إزالة CO₂ والثانية أكسدة (إزاحة إلكترونين) والخطوة الأخيرة إضافة CoA وفي ما يأتي الخطوات بشكل مبسط:

أن البايروفيت المتكون من مسار الكلايكوليسيس يدخل المايتوكوندريا في حالة توفر الأوكسجين والراحة ليتم أكسدته وإزالة ثاني أوكسيد الكربون من خلال خمسة تفاعلات محفزة بثلاثة إنزيمات مجتمعة بشكل مجمع إنزيمي معقد يسمى إنزيم بايروفيت ديهيدروجينز المعقد Pyruvate dehydrogenase complex ويشترك في التفاعل خمسة من مساعدات الإنزيم وهي ثايمين بايروفوسفات (TPP) وحامض اللايبويك Lipic acid (Lip.) ومرافق الإنزيم A (CoASH) و FAD و NAD⁺ فضلاً عن وجود العامل المرافق أيون المغنيسيوم Mg⁺⁺ ويمكن توضيح المعادلة الكلية للتفاعل الذي يكون غير عكسي ($\Delta G' = -33.4$ كيلو جول/مول) كما يأتي:



إن عملية التحول أعلاه تحتاج إلى ثلاثة إنزيمات مختلفة ولكل منها دور خاص في التفاعل وهذه الإنزيمات هي: بايروفيت ديهيدروجينيز وثنائي هيدرولايبويل ترانس أستيليز Dihyrolipoyl Dehydrogenase وثنائي هيدرولايبويل ديهيدروجينيز Dihyrolipoyl Dehydrogenas وتتم العملية كالاتي (لاحظ الشكل): (2-8)

بعد تكوين أسيتايل مرافق الإنزيم A في المايتوكونديريا يدخل الى دورة كربس ليعاني تفاعلات عدة وهذه التفاعلات المختلفة ونواتجها الأيضية يمكن إجمالها بالنقاط الآتية:

أ- يتم تفاعل تكثيفي من نوع ألدول بين أسيتايل CoA مع الأوكزالوأسيتيت لتكوين الستريت بوساطة إنزيم ستريت سنثيز Citrate synthase (يجب ملاحظة انه كلما ذكر إنزيم سنثيز Synthase

ب- تحول الستريت إلى الأيزوستريت بتحفيز من إنزيم الأكونيتيز Aconitase إذ يحدث هذا التفاعل بخطوتين الأولى حذف جزيئة الماء Dehydration متحولاً إلى سيس أكونتيت cis-Aconitate وفي الخطوة الثانية يتم إضافة جزيئة الماء Hydration ليتكون أيزوستريت كما في المعادلات أدناه:

ج- إن جزيئة الأيزوستريت تعاني من عملية أكسدة وإزالة CO_2 ليتكون ألفا- كيتوكلوتاريت α -Ketoglutarate و NADH بفعال إنزيم أيزوستريت ديهيدروجينيز Isocitrate dehydrogenase وهذا التفاعل يكون غير عكسي (لذا يعد من أحد الإنزيمات المنظمة

د- إن المركب ألفا- كيتوكلوتاريت يعاني أيضاً من عملية أكسدة وإزالة CO_2 ليتكون سكسنابل مرافق الإنزيم A و NADH بفعال إنزيم ألفا- كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز (المعادلة أدناه) المجمع الإنزيمي المعقد الشبيه بإنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد من حيث التركيب وميكانيكية التحول إذ يحتاج أيضاً إلى ثلاثة إنزيمات وخمسة مساعدات إنزيمية (والمذكورة أنفاً في ميكانيكية تحول البايروفيت إلى أسيتابل مرافق الإنزيم A) وهو أيضاً من التفاعلات غير العكسية (المنظمة لدورة كربس). ويمكن تنشيط الإنزيم باستخدام الأرسنيت والذي يعمل بالتالي على تجمع ألفا- كيتوكلوتاريت.

هـ- يتحول سكسنايل CoA الى السكسنييت بفعل إنزيم سكسنايل سنثتيز Succinyl synthetase محرراً طاقة على شكل GTP الناتجة من انفلاق أصرة ثايو إستر ذات الطاقة العالية في المركب سكسنايل CoA.

و- يتم تفاعل أكسدة واختزال من خلال تحول السكسنييت إلى الفيوماريت بوساطة إنزيم سكسنييت ديهيدروجينيز Succinate dehydrogenase التي تحتوي على المرافق الأنزيمي FAD متحولاً إلى الشكل المختزل $FADH_2$ (لاحظ المعادلة أدناه):

ي- تفاعل إضافة الماء (تميو Hydration) الى الفيوماريت ليتكون الماليت بفعل إنزيم الفيوماريز Fumarase وتكون الإضافة على شكل ترانس، إذ يحدث التفاعل بتحول الفيوماريت إلى حالة انتقالية (كاربانيون Carbanion) عند إضافة مجموعة الهيدروكسيل في البدء ثم تتحول الحالة الانتقالية إلى الماليت بعد إضافة الهيدروجين كما في المعادلة أدناه:

ك- يحدث تفاعل أكسدة (إزالة الهيدروجين Dehydrogenation) لجزيئة المألئ مآولاً إلى أوكز الوأسئئب بوساطة إنزيم مألئ دئهئروجنئز Malate dehydrogenase ومحرراً NADH كما موضح في المعادلة أدناه:

8- تنظيم دورة كربس

أن دورة كربس منظمة بشكل جيد من خلال الإنزيمات غير العكسية لتغطي حاجة الجسم من الطاقة والمركبات الوسطية التي يحتاجها الجسم في العمليات البنائية وغيرها. وحين ملاحظة الدورة (الشكل 7-2) يتبين بوجود ثلاث نقاط سيطرة (تنظيمية) للدورة من قبل ثلاثة إنزيمات منظمة وهي كالتالي:

أ- إنزيم ستريت سنئئز الذي ٲئئبب نشاطه عند زيادة ATP و NADH.

ب- أئزوستريت دئهئروجنئز الذي ٲئئبب نشاطه بالتراكئز العالية من ATP و NADH .

ج- ألفا - كئئوكلوتارئت دئهئروجنئز الذي ٲئئبب نشاطه بالتراكئز العالية من سكسنائل CoA و NADH و ATP .

5- الحصول على أسيتايل CoA من مصادر عدة غير سكرية لاستمرار الدورة عند نقص البايروفيت وهذه المصادر هي كالآتي:

i- من أكسدة الأحماض الدهنية (أكسدة بيتا β -Oxidation) والتي سوف يتم التطرق لها لاحقاً (في الفصل الثالث / أيض الدهون).

ii- من أكسدة أجسام كيتون (وخاصة لمرضى داء السكر وسوء التغذية) التي تعد مصدراً جيداً للطاقة بتكوينها أسيتايل CoA كما تم ذكرها أنفاً.

iii- من أكسدة بعض الأحماض الامينية مثل أيزوليوسين وليوسين وثريونين والتربتوفان وغيرها (راجع الفصل الرابع (أيض البروتينات والأحماض الأمينية)).

ج- تشارك في دورة كربس أربعة من فيتامينات B وهي:

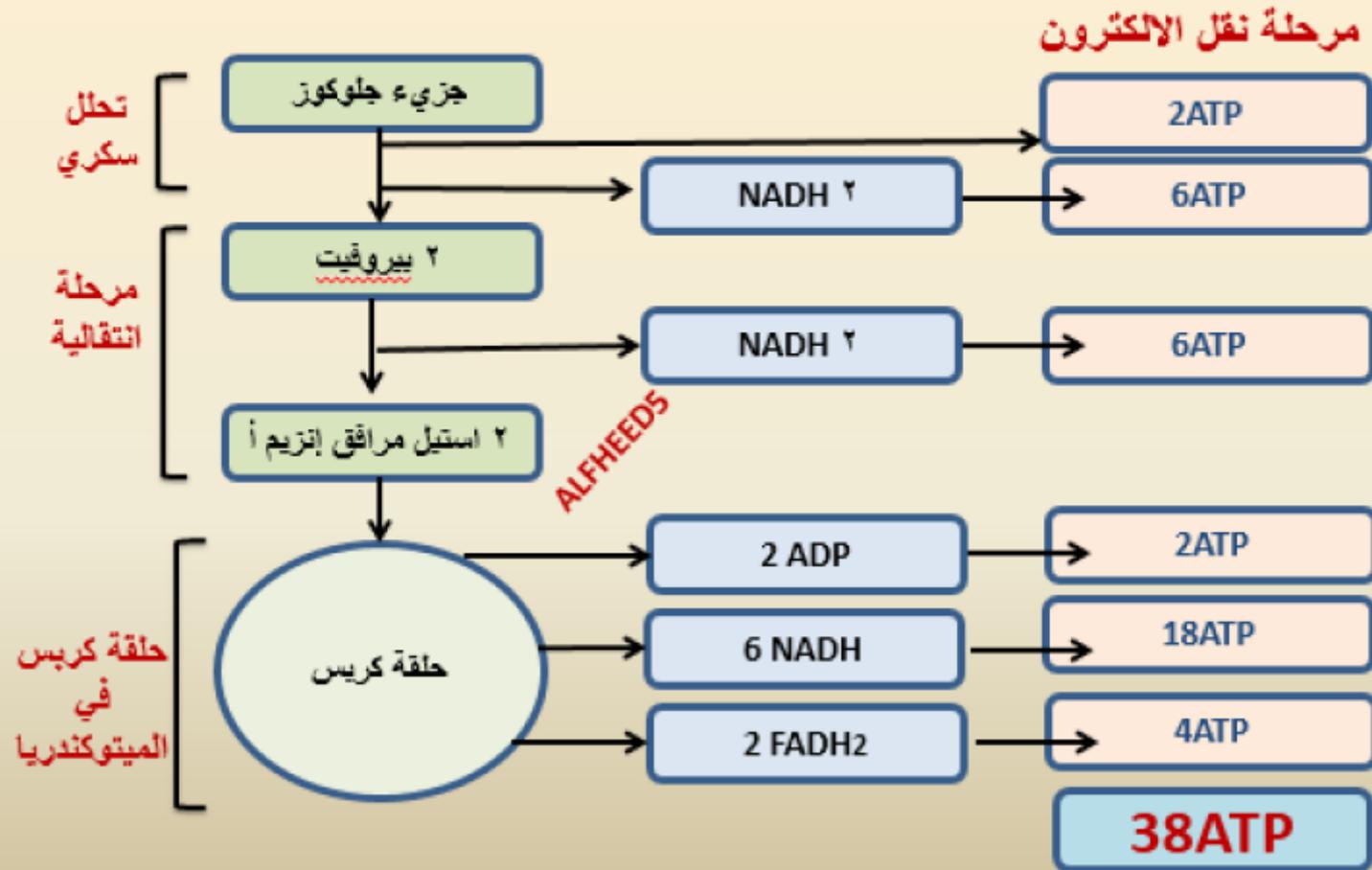
1- فيتامين B₂ (ريبوفلافين) الذي يدخل في تركيب FAD المستخدم في إنزيمات ألفا-كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز وسكسيت ديهيدروجينيز.

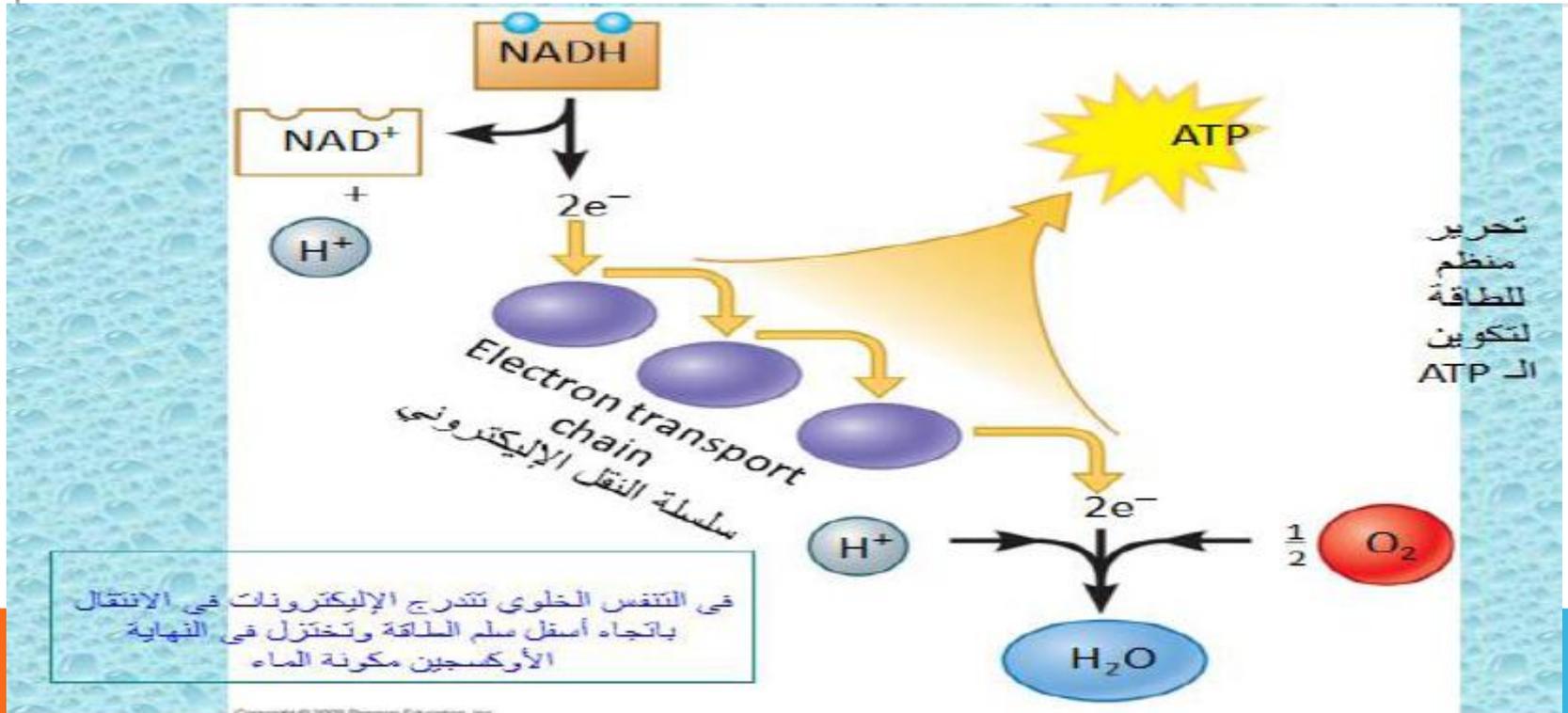
2- النياسين الذي يدخل في تركيب NAD^+ ويستخدم في ثلاثة إنزيمات الديهيدروجينيز وهي أيزوستريت ديهيدروجينيز وألفا- كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز وماليت ديهيدروجينيز.

3- فيتامين B₁ (ثايمين) على شكل ثايمين بايروفوسفات TPP المستخدم مرافقاً إنزيمياً لإزالة CO₂ في تفاعلات إنزيم ألفا-كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز المعقد.

4- البانتوثينك، جزء من تركيب CoA الذي يدخل مرافقاً إنزيمياً للارتباط بالأحماض الكربوكسيلية على سبيل المثال سكسيل CoA وأسيتايل CoA.

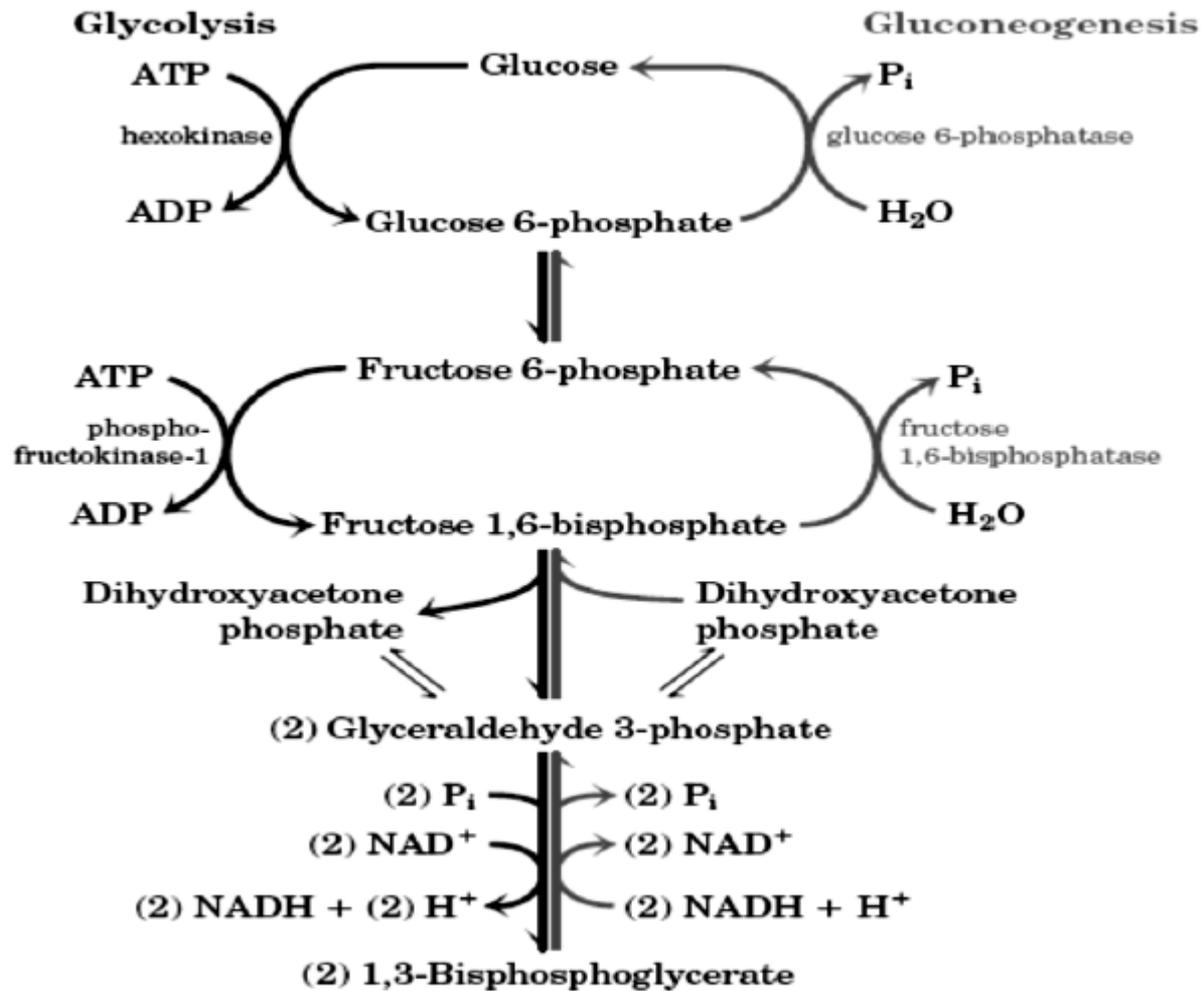
كمية الطاقة الناتجة من عملية التنفس

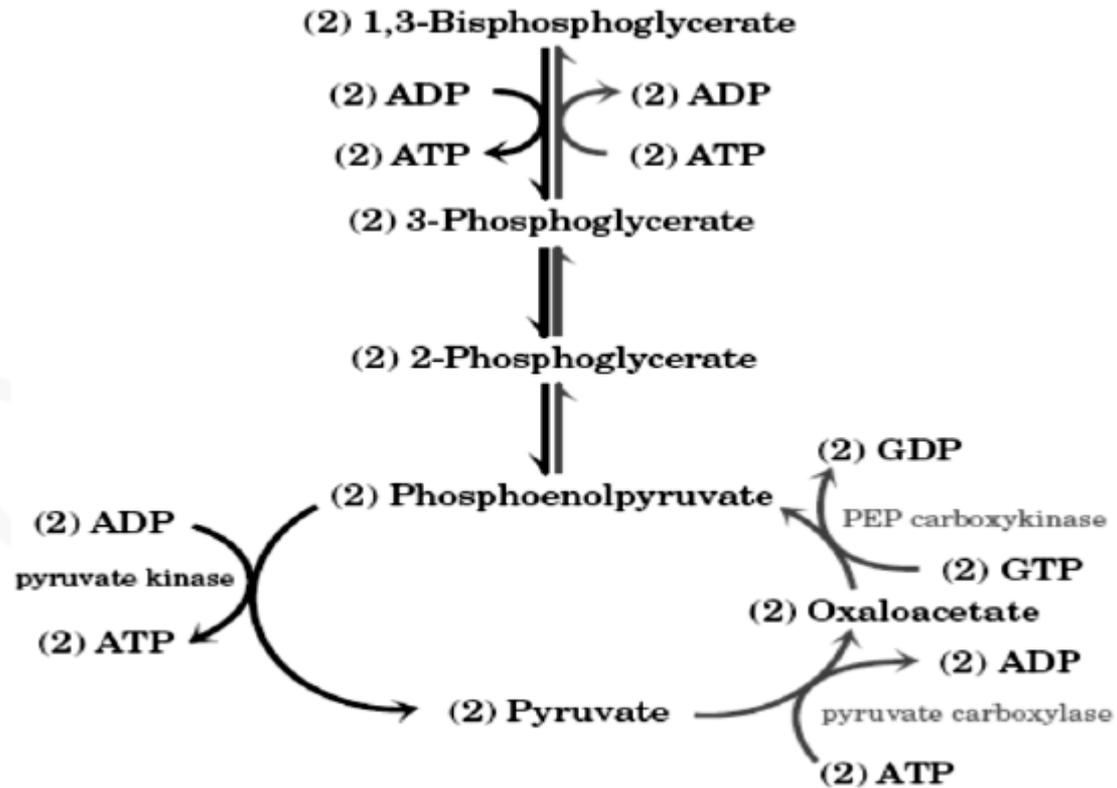




تحرير
منظم
للطاقة
لتكوين
ATP

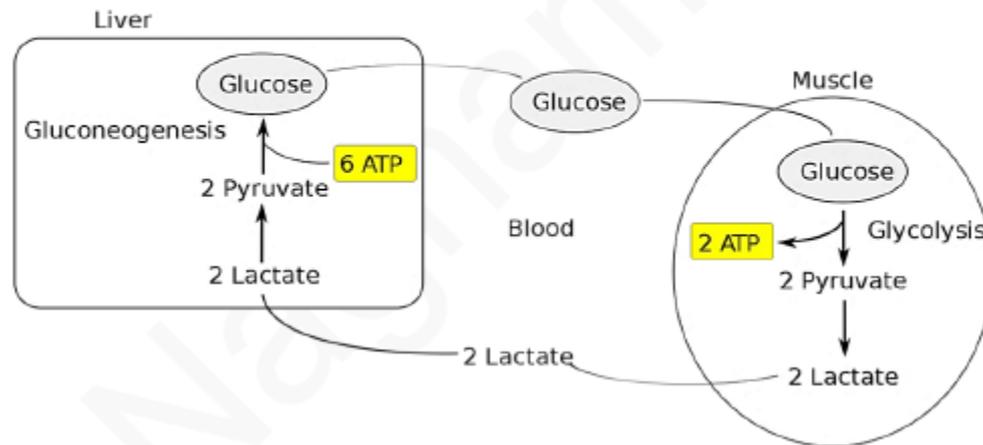
في التنفس الخلوي تتدرج الإلكترونات في الانتقال
باتجاه أسفل سلم الطاقة وتختزل في النهاية
الأوكسجين مكونة الماء





(ملخص عن دورة كوري والكلوكونيوجنز)

في حالة الاجهاد واجراء التمارين الرياضية فان الجسم يكون بحاجة الى طاقة والتي يتم توفيرها بواسطة التحلل السكري . ويتم هذا التحلل بغياب الاوكسجين وذلك لصعوبة وصول الاوكسجين الى الخلايا بالسرعة الكافية لأجراء التحلل الهوائي ونتيجة لذلك تتكون كميات كبيرة من حامض اللاكتيك في العضلات وينتشر حامض اللاكتيك من العضلات الهيكلية الى مجرى الدم خلال الراحة ومن ثم يذهب الى الكبد لتخليق الكلوكوز من مصادر غير كاربوهيدراتية من خلال عملية gluconeogenesis واول من وضع العلاقة بين ال glycolysis وال gluconeogenesis هما كارل كوري وجرتي كوري عام 1930 وتم التعبير عن هذه العلاقة من خلال دورة سميت بدورة كوري Cori cycle و هي عبارة عن مسار ايصي يتم فيه نقل حامض اللاكتيك المتكون عن طريق التحلل السكري اللاهوائي في العضلات إلى الكبد حيث يتم تحويله إلى كلوكوز. الذي يعود لاحقا إلى العضلات التي تؤمضه إلى حامض اللاكتيك. والشكل ادناه هو دورة كوري التي توضح العلاقة بين ال glycolysis وال gluconeogenesis . وان الخطوات بدورة كوري غير عكسية وتتحدد بعدد من الانزيمات المنفصلة عند بناء الكلوكوز من حامض اللاكتيك.



شكرا على حسن اصغائكم