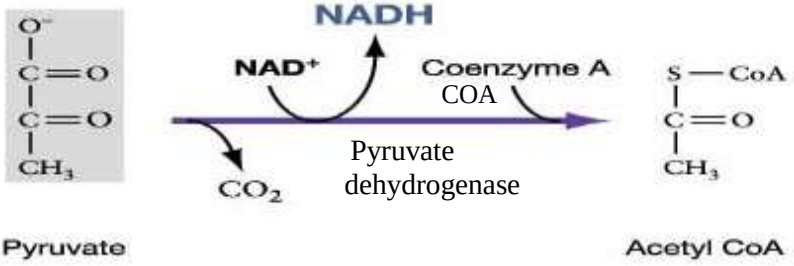
دورة كريبس Krebs Cycle

دورة حامض الستريك (Citric acid cycle) وتعرف أيضًا بدورة الحامض ثلاثي الكاربوكسيل (Tricarboxlic acid cycle) أو دورة كريبس (Krebs cycle): وهي سلسلة من التفاعلات الكيميائية المحفزة بالأنزيمات لها أهمية أساسية في جميع الخلايا الحية التي تستخدم الأوكسجين في التنفس الداخلي .تتم دورة حامض الستريك في المايتوكوندريا في جميع خلايا الجسم. وهي جزء من مسار الأيض الذي يحول الكربوهيدرات، والدهون وبعض الأحماض الأمينية إلى غاز ثاني أوكسيد الكربون وماء ويولّد طاقة قابلة للاستهلاك وطاقة يختزنها في جزيئات ATP.

خطوات دورة حامض الستريك:

1- يتحول البايروفيت إلى Acetyl CoA وهو مركب عالي الطاقة قد يأتي في أكسدة البايروفيت أو يأتي في الدهون كما ويدخل في تركيب الدهون.



يندمج Acetyl CoA مع Oxaloacetate بوجود H_2O لنحصل على ال Citrate.

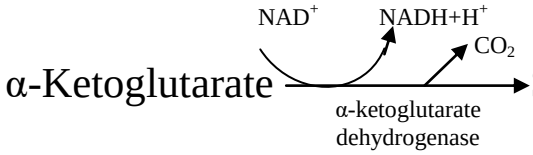
$$\text{Acetyl CoA} + \text{Oxaloacetate} \xrightarrow[\text{Citrate synthase}]{\text{H2O}} \text{Citrate}$$

2- $$\text{Citrate} \xrightleftharpoons{\text{Aconitase}} \text{Isocitrate}$$

هذا التفاعل متوازن والمسؤول عن هذا التوازن انزيم Aconitase.

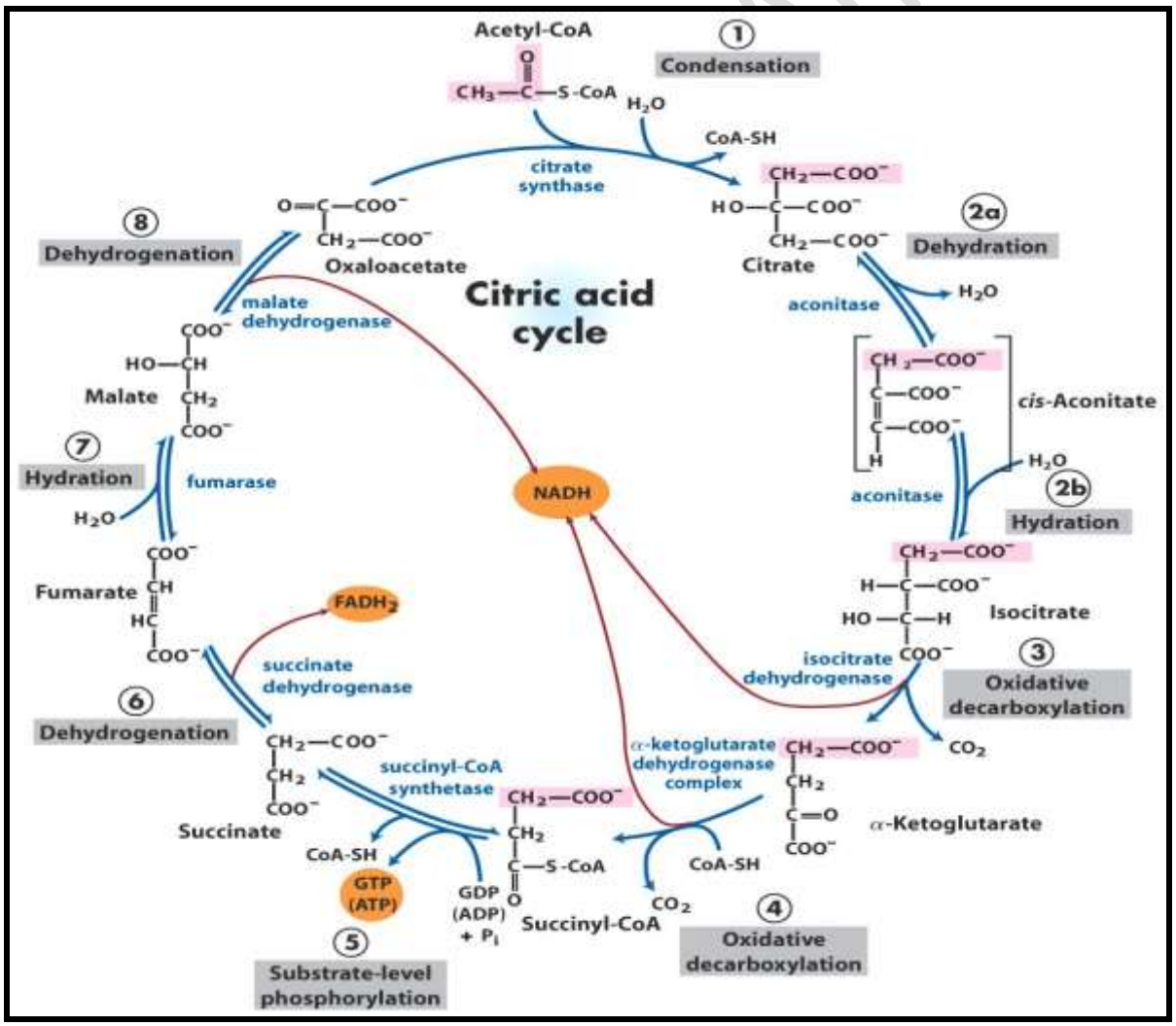
3- $$\text{Isocitrate} \xrightarrow[\text{dehydrogenase}]{\text{Isocitrate}} \alpha\text{-Ketoglutarate}$$

في هذه الخطوة تحذف مجموعة الكاربوكسيل من Isocitrate وتزال ذرة هيدروجين لذلك هذه الخطوة هي بطيئة ومهمة جداً (محددة لسرعة التفاعل) كما انها الخطوة الاولى التي تحرر CO_2 ومكافيء اختزالي $NADH_2$ وتحتاج الى Mn^{+2}, Mg^{+2}.



-4

هذا التفاعل بالضبط نفس تفاعل تحويل Pyruvate → Acetyl CoA حيث تدفع مجموعة الكاربوكسيل ويدخل CoA لنحصل على Succinyl CoA من α-Ketoglutarate وإن هذا التفاعل غير عكسي لأن Succinyl CoA هو مركب عالي الطاقة.



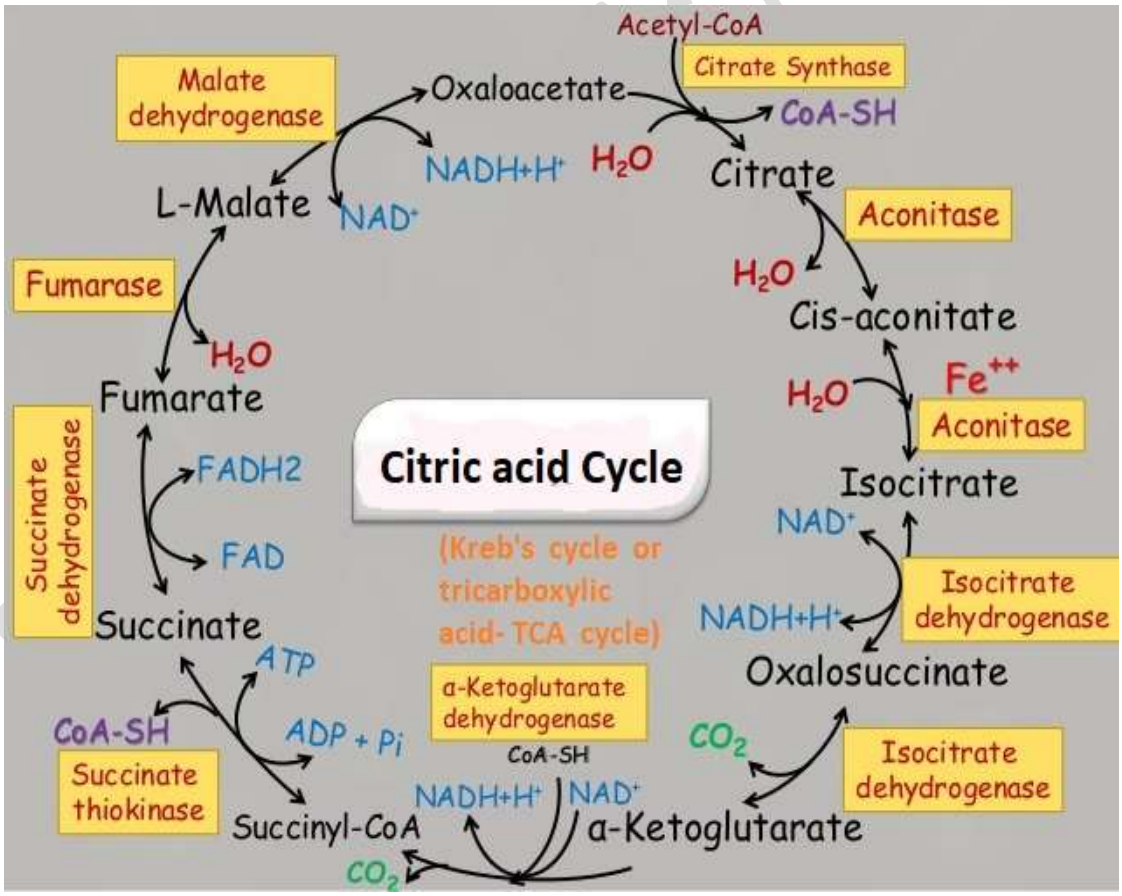
شكل (1): دورة كريبس

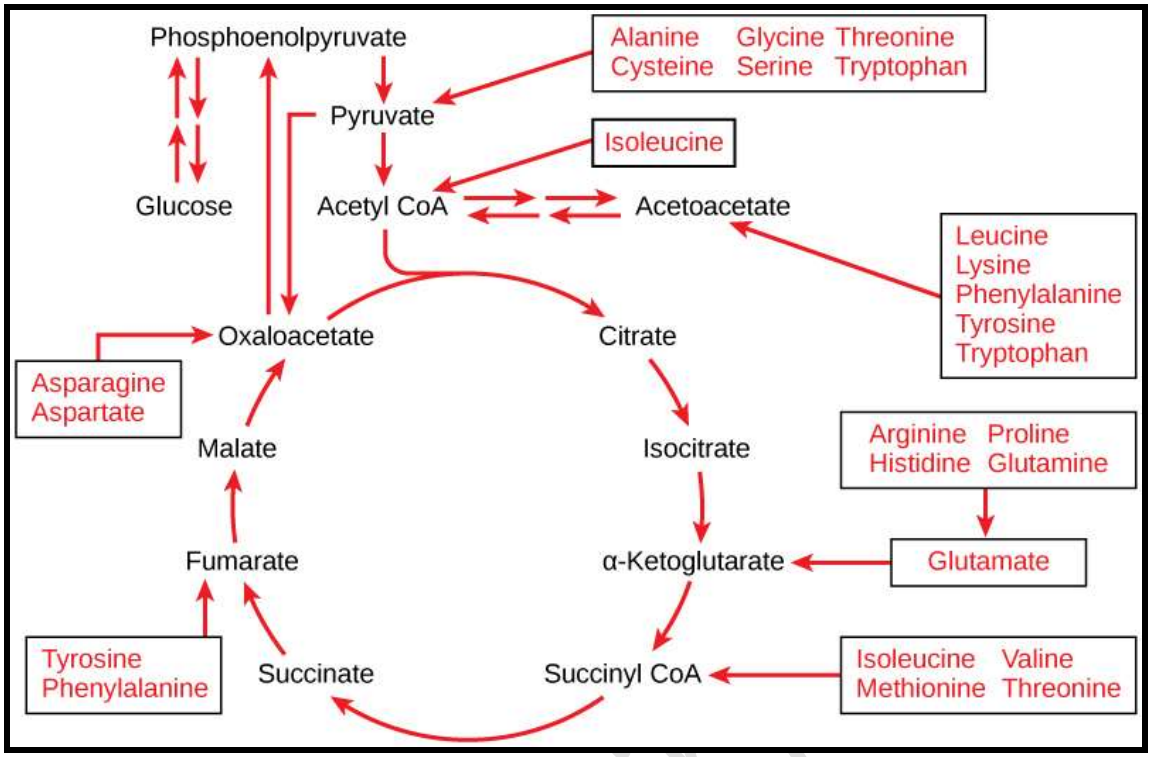
5- يتحول في هذه الخطوة الـ Succinyl CoA ← Succinate هذا التفاعل يسمى فسفرة على مستوى المادة الأساس أو (الركيزة) وهو مختلف عن تفاعل الفسفرة الذي يحصل في السلسلة التنفسية حيث نحصل على مركب عالي الطاقة الذي هو الـ GTP إذ أن الـ GTP يتفاعل مع ADP لنحصل على الـ ATP إذن كل GTP تعني ATP.

6- في هذه الخطوة يتحول الـ Succinate إلى Fumarate بواسطة انزيم الـ Succinate dehydrogenase وفي هذا التفاعل يستخدم الـ FAD^+ كمكافئ انزيمي بدل من NADH.

7- في هذه الخطوة يتحول Fumarate إلى Malate بواسطة انزيم Fumarase حيث تدخل جزيئة H_2O.

8- يتحول Malate إلى Oxaloacetate بواسطة انزيم Malate degydrogenase حيث تزال ذرتين هيدروجين من الماليت لتكوين اوكزالواسيتيت.





شكل (2): مراحل التحلل للحوامض الامينية والكلوكوز

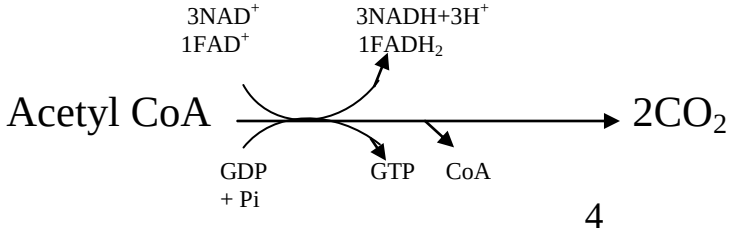
أهمية دورة كريبس:

إن أهمية هذه الدورة هو أنها تكون المصدر الحقيقي للطاقة لأنها تحرر مكافئات اختزال متمثلة بـ $NADH_2$ و $FADH_2$ في مراحلها المختلفة.

- تحصل دورة TCA في المايتوكوندريا.
- في دورة TCA يحترق البايروفيت إلى $H_2O + CO_2$ وطاقة.

نواتج دورة كريبس:

1. جزيئتين من CO_2 من خطوة رقم (3) و (4) في دورة الـ TCA.
2. تكوين جزيئة ATP من خلال الفسفرة على مستوى المادة الأساس من خلال GTP.
3. تكوين ثلاث جزيئات من الـ $NADH + H^+$ في تفاعل رقم (3) و (4) و (8).
4. تكوين جزيئة واحدة من $FADH_2$ من تفاعل رقم (6). يمكن تلخيص دورة كريبس بالمعادلة التالية وهذه المعادلة هي دورة واحدة للـ TCA



بناء السكر من مواد غير كاربوهيدراتية (Gluconeogenesis):

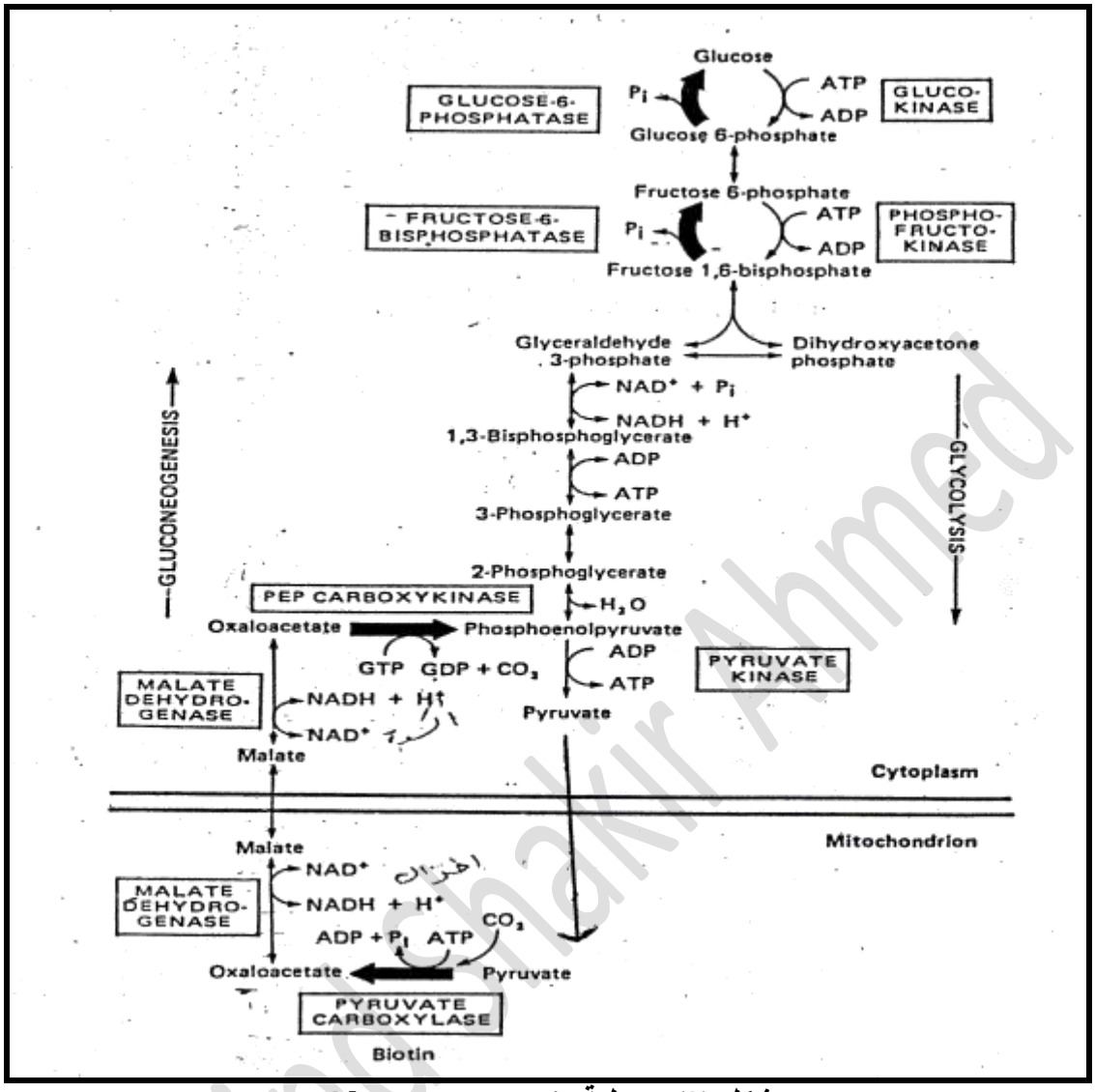
وهي عملية تكوين كلوكوز جديد وتحدث عند شحة الكاربوهيدرات ويتم استحداث سكر الكلوكوز من مركبات أولية غير كاربوهيدراتية ففي حالات الصيام فإن الكبد لديه كلايكوجين يكفي لتزويد الجسم بالكلوكوز مدة لا تزيد عن يوم واحد. وفي حالات الامتناع عن تناول الطعام فترات أطول فإن الكلوكوز يجهز عن طريق مواد غير كاربوهيدراتية وهي: الكليسرول الذي يكون مشتق من تحلل الدهون (الكليسريدات الثلاثية- Triglyceride)، البايروفيت، اللاكتيت، مركبات وسطية في دورة كريبس. ولا تجري عملية الاستحداث في العضلات أو النسيج الشحمي.

الصيام لأكثر من 18 ساعة يحدث حاجة الى استحداث السكر من مصادر غير سكرية

- في مرحلة الصيام يعتمد الدماغ وكريات الدم الحمر على تفكك الكلايكوجين أما بقية الأعضاء فتعتمد على مصادر أخرى للطاقة مثل الأجسام الكيتونية والحوامض الشحمية.
- عملية الاستحداث تبدأ قبل نفاذ الخزين الكلايكوجيني وذلك لاستمرار المد السكري

إن عملية الكلايكولسيز (Glycolysis) فيها 3 تفاعلات غير عكسية كما ذكر سابقا وهي:

1) **<u>العائق الأول/ تفاعل تحول البايروفيت الى فوسفو اينول بايروفيت (PEP):</u>** يمكن التغلب على هذا التفاعل من خلال مكوك الماليت حيث يتحول البايروفيت إلى الاوكزالواستيت والذي يتحول إلى الماليت في المايتوكوندريا (لكون غشاء المايتوكوندريا لا يسمح بعبور الاوكزالواستيت) وإن الماليت يدخل السايتوبلازم ويتحول بعد دخوله إلى الاوكزالواستيت مرة أخرى بفعل انزيم Malate dehydrogenase (MDH) الذي يتحول إلى PEP العالي الطاقة.



شكل (3): عملية Gluconeogenesis

2) **<u>العائق الثاني/ تفاعل Phosphofructokinase (PFK-1):</u>** يتم تحويل فركتوز6,1 ثنائي الفوسفات إلى فركتوز-6- فوسفات بانزيم فركتوز-6 فوسفاتيز الذي ينشط بوجود كثرة من ATP ويتم تثبيطه بوجود كثرة من (ADP و AMP).

3) **<u>العائق الثالث/ التفاعل الأول في عملية الكلايكولسيز:</u>** وهو أيضا غير عكسي لذا فإن انزيم كلوكوز-6- فوسفايتر سيقوم بتحويل G-6-P إلى كلوكوز.

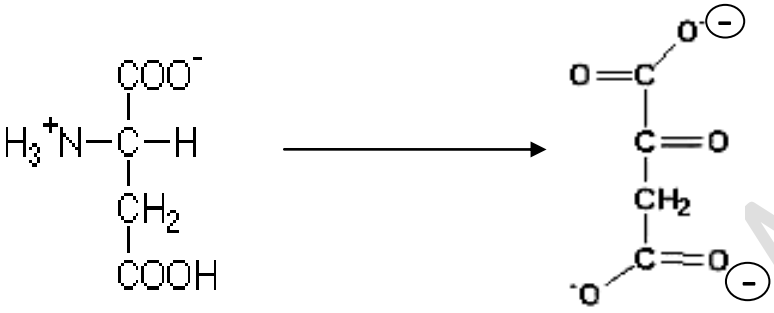
لا تمتلك خلايا العضلات إنزيم كلوكوز-6- فوسفاتيز، وبالتالي لا يمكنها تحويل الكلوكوز-6-فوسفات إلى كلوكوز حر ليتم إطلاقه في مجرى الدم. بدلاً من ذلك، فإنها تستخدم الكلوكوز-6-فوسفات مباشرة كمصدر للطاقة، خاصةً أثناء انقباض العضلات. هذا هو السبب في أن العضلات تحتفظ بمخزونها من الكلايكوجين، ولا تساهم بالكلوكوز الحر في الدم، وإنما تطلق نواتج أخرى مثل اللاكتيت والألانين، والتي يمكن للكبد استخدامها لتصنيع الكلوكوز من خلال عملية استحداث الكلوكوز، عبر مسارات مثل: دورة كوري ودورة الألانين.

Dr. Hind Shakir Ahmed

* كذلك يمكن تحويل اللاكتيت إلى بايروفيت بأنزيم LDH وهذا تفاعل متعاكس وينشط في الكبد ويعتبر مهما في استحداث السكر (الكلوكوز) من اللاكتيت القادمة عن طريق الدم من العضلات الهيكلية والتي تتكون عند زيادة الجهد العضلي.

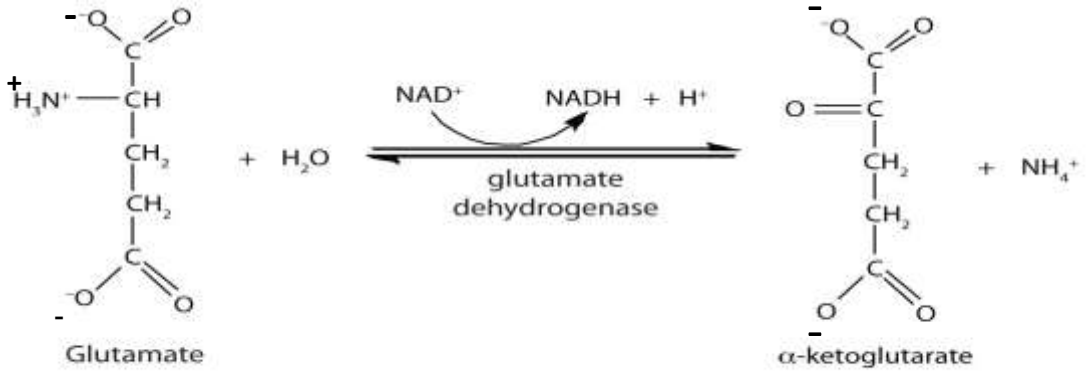
* تعطي بعض الحوامض الأمينية عند هدمها مركبات وسطية تدخل في دورة TCA إن أهم هذه الحوامض الأمينية التي تعطي مركبات وسطية لدورة الـ TCA هي:

1) حامض الاسبارتك الذي عند از الة مجموعة الأمينو يعطي اوكزالواسيتيت



Aspartate oxaloacetate

2) حامض الكلوتاميتك يعطي α-Ketoglutarate وهكذا فإنه في دورة TCA يعطي الاوكزالواسيتيت لأن دورة الـ TCA هي دورة كاملة وبعدها يتحول إلى PEP.



Glutamate α-ketoglutarate

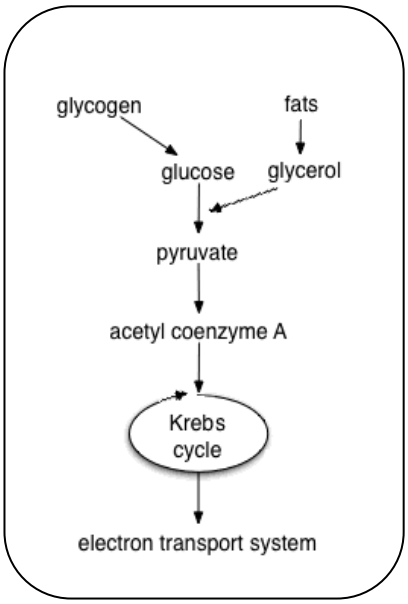
* ويمكن استحداث السكر (الكلوكوز) من الكليسرول الذي يعتبر ناتج أيض من تحلل الدهون وإن بعض الأنسجة في جسم الكائن الحي مثل الكبد والكلية في اللبائن تحوي على انزيم كليسروكينيز الذي ينشط الكليسرول ويعطي Glycerol 3-P.

Glycerol + ATP → Glycerol -3-P + ATP

وبعدها يتحول إلى Dihydroxy acetone phosphate.

Nakir Ahmed

ويمكن استحداث الكلوكوز من ثنائي هيدروكسي اسيتون فوسفيت بالتفاعلات المعكوسة لتحلل السكري الكلايكولسز وتؤخذ بنظر الاعتبار الخطوات أي التفاعلات غير العكسية (اتجاه واحد) والمحفز بانزيمات الفوسفاتيز.



احتساب عدد جزيئات ATP و NADH المستهلكة في مسار الكلوكونيوجنزيز

نوع التفاعل	عدد جزيئات NADH و ATP المستهلكة
بايروفيت إلى اوكزالواسيتيت (في المايتوكوندريا)	**2ATP**
الأوكزالواسيتيت إلى فوسفواينول بايروفيت	**2GTP= 2ATP**
3- فوسفوكليسريت إلى 3,1- ثنائي فوسفوكليسريت	**2ATP**
3 ,1- ثنائي فوسفوكليسريت إلى كليسرالديهايد -3- فوسفيت	**2NADH**

Dr. Hind Shakir Ahmed