

## دورة حامض الستريك Citric Acid Cycle

في الفصل السابق تعرفنا على مسلك تحلل السكر glycolysis ، والتي فيها يتحول الكلوكوز الى بيروفيت. وتحت الظروف الهوائية فإن الخطوة التالية في توليد الطاقة من الكلوكوز هو :

### اكسدة البيروفيت لتكوين Acetyl CoA

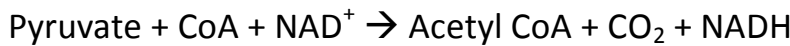
#### Oxidative decarboxylation of Pyruvate to form Acetyl CoA

وحدة الاسيتايل المنشطة هذه تتأكسد كليا الى  $CO_2$  بدورة حامض الستريك، والتي تتضمن سلسلة من التفاعلات والتي تسمى ايضا دورة كربس او دورة الحامض ثلاثي الكربوكسيل.

ودورة حامض الستريك هو المسلك النهائي الطبيعي لأكسدة جزيئات الوقود والتي تشمل الاحماض الامينية والاحماض الدهنية والسكريات الاحادية. ومعظم جزيئات الوقود تدخل دورة حامض الستريك بشكل Acetyl CoA . توفر الدورة ايضا مواد اضية وسطية لعمليات البناء الحيوي. تحدث تفاعلات دورة حامض الستريك داخل الميتوكوندريا عكس تفاعلات تحلل السكر التي تحدث في الساييتوسول.

### تكوين Acetyl CoA من البيروفيت:

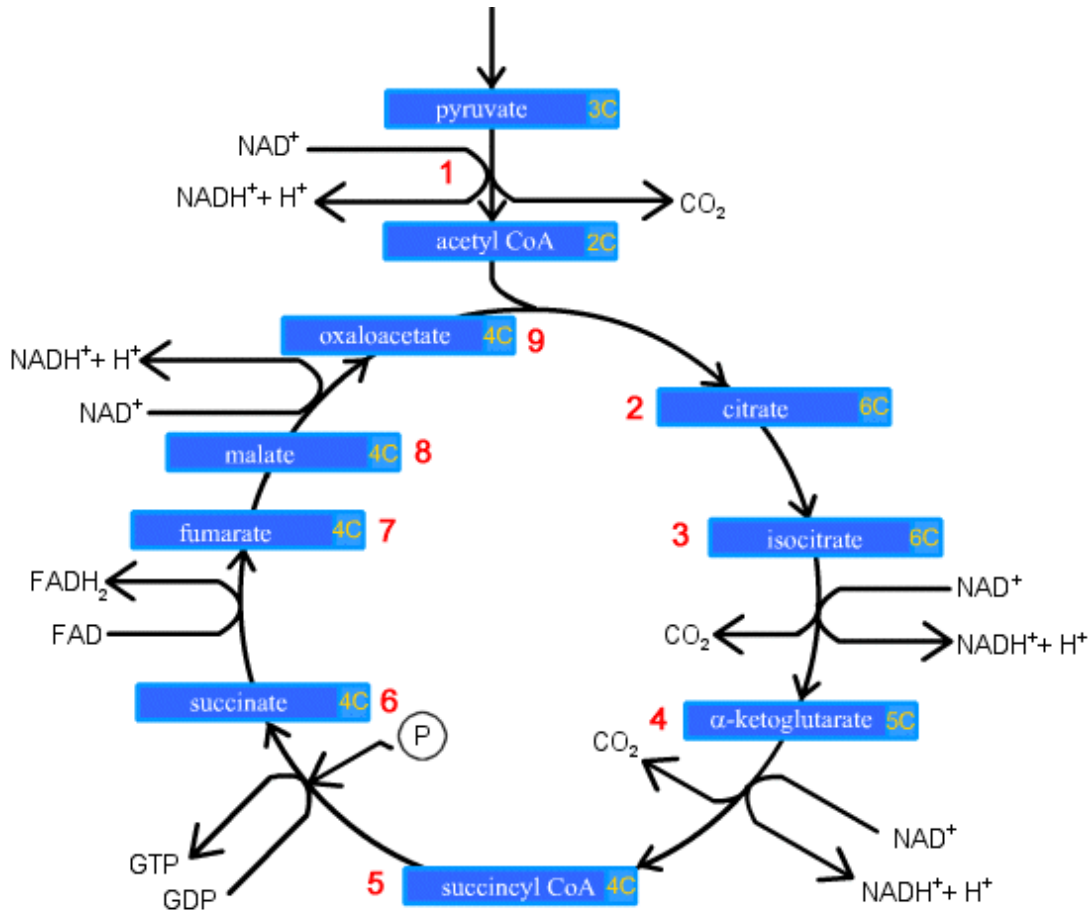
ان اكسدة البيروفيت الى Acetyl CoA والتي تحدث في الميتوكوندريا تعتبر حلقة الوصل ما بين عملية تحلل السكر ودورة حامض الستريك:



ان الدخول اللاعكسي لنواتج عملية تحلل السكر الى دورة حامض الستريك يتم تسريعه بواسطة مجاميع انزيمات Pyruvate dehydrogenase complex .

### نظرة عامة على دورة حامض الستريك:

يلاحظ من الشكل التالي نموذج دورة حامض الستريك الشامل. حيث يتم تكثيف مركب رباعي الكربون ( oxaloacetate ) مع مركب ثنائي الكربون ( acetyl ) لتكوين مركب سداسي الكربون ( citrate ). وبعدها يتم اكسدة isocetrate بأزالة مجموعة الكربوكسيل منه لتكوين مركب خماسي الكربون وهو  $\alpha$ -ketoglutarate الذي يتم ازالة مجموعة كربوكسيل منه ايضا لتكوين مركب رباعي الكربون هو Succinate والذي يشتق منه oxaloacetate الذي هو مركب رباعي الكربون ايضا.



تدخل الدورة ذرتا كربون بشكل وحدة Acetyl و ذرتا كربون تترك الدورة بشكل جزيئين من  $CO_2$ . ونظرا لكون  $CO_2$  اكثر قابلية على الاكسدة من مجموعة الاسيتايل، لذلك يبدو ان هناك تفاعلات اكسدة واختزال في دورة حامض الستريك. وبالحقيقة فأن هناك 4 تفاعلات . حيث يتم نقل 3 ايونات هيدروجين (6 الكترونات) الى  $NAD^+$  ، بينما ينقل زوج من ذرات الهيدروجين ( الكترونان) الى  $FAD$  . حاملات الالكترونات هذه تعطي 11 جزيئة ATP عند اكسدتها بواسطة  $O_2$  في سلسلة نقل الالكترونات. بالاضافة الى تكون أصرة غنية بالطاقة في كل دورة من دورات حامض الستريك.

### تكتيف oxaloacetate بواسطة Acetyl CoA لتكوين Citrate :

تبدأ الدورة بأرتباط 4 ذرات كربون ( oxaloacetate) وذرتي كربون ( Acetyl CoA ) . تتفاعل الاوكزال اسيتات مع Acetyl CoA و  $H_2O$  لتكوين السترات و CoA . هذا التفاعل يتم تسريعة من قبل انزيم Citrate Synthase (ويسمى ايضا الانزيم المكتف) . وهذا الدمج يحتاج الى الطاقة الذي مصدره الرابطة الثيواستيرية عالية الطاقة بين جذر الاسيتيل والكوانزيم A في الاسيتات الفعالة.

## تحويل السترات الى آيزوسترات:

يجب ان تتحول السترات الى آيزوسترات للسماح للمركب سداسي الكربون بالاستمرار في تفاعل ازالة مجموعة الكربوكسيل التأكسدي. هذه الخطوة يترافق معها خطوة تحلل مائي يتبعها خطوة اضافة الماء. والنتيجة هي تغير تبادلي ما بين H و OH . والانزيم الذي يساعد في هذا التفاعل هو اكونيتاز Aconitase .

ان التفاعل المكون من تفاعلين هما

1- يتم نزع جزيء ماء من السيترات ليتشكل مركب وسطي هو الأكونيتات المقرونة Cis-Aconitate ،

2- التفاعل الثاني يتم فيه ادخال جزيء الماء من جديد إلى هذا المركب الوسطي ليتشكل الأيزوسيترات Isocitrate ، و هذه العملية هي تفاعل معكوس .

انزيم اكونيتاز : Aconitase انزيم معقد يحتوي ثلاثة مقرات تحفيزية , حيث من خلال ارتباط السترات فيه يمكنه ان يميز بين ذرات الكربون التي اصلها من الأكرالوسيتات Oxaloacetate وبين ذرات الكربون القادمة من Acetyl CoA أي انه يقوم بضم الماء ونزعه على الجزء القادم من Oxaloacetate وليس من Acetyl CoA .

اكسدة وسحب مجموعة الكربوكسيل من الايزوسترات وتكوين الفا-كيتوكلوتاريت:

نأتي الان الى الخطوة الاولى في تفاعلات الاكسدة - الاختزال الاربعة في دورة حامض الستريك. يخضع الأيزوسيترات لتفاعل يحدث فيه نزع الهيدروجين ( اكسدة ) وبتوسط الأنزيم نازع هيدروجين الأيزوسيترات ليتشكل متوسط  $\alpha$  حامض كيتوني هو الأكرالوسوكسينات ان سحب مجموعة الكربوكسيل من الايزوسترات تتم بمساعدة انزيم isocitrate dehydrogenase :

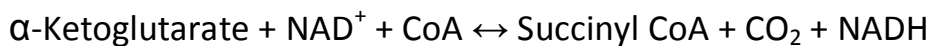


ان الناتج الوسطي في هذا التفاعل هو الأكرالوسوكسينات oxalosuccinate والذي سريعا ما يفقد  $\text{CO}_2$  بينما يرتبط بالانزيم ليعطي  $\alpha\text{-Ketoglutarate}$  :

ان سرعة تكون الفا-كيتوكلوتاريت مهمة في تقدير السرعة الكلية لدورة حامض الستريك.

تكون السوكسينيل CoA ( SuccinylCoA ) بواسطة اكسدة  $\alpha\text{-Ketoglutarate}$  :

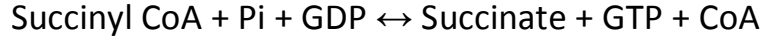
ان تحول الايزوسترات الى  $\alpha\text{-ketoglutarate}$  يتبعها خطوة اخرى من سحب مجموعة الكربوكسيل وهي تكون السوكسينيل CoA من الفا-كيتوكلوتاريت:



هذا التفاعل يتم بمساعدة المعقد الانزيمي  $\alpha\text{-ketoglutarate dehydrogenase}$

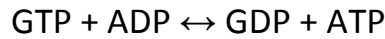
## نشوء أصرة فوسفاتية غنية بالطاقة من Succinyl CoA :

أن Succinyl CoA عبارة عن مركب غني بالطاقة. ان انشطار أصرة Succinyl CoA يتزامن مع فسفرة GDP (Guanosine diphosphate) :



التفاعل العكسي هذا يتم بمساعدة انزيم Succinyl CoA Synthase.

ان مجموعة الفوسفات في GTP تنتقل الى ADP لتكوين ATP في تفاعل يتم تسريعه بواسطة انزيم nucleoside diphosphokinase :



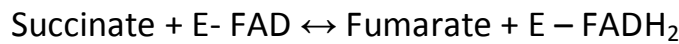
ان نشوء الاصرة الغنية بالطاقة هو التفاعل الوحيد في دورة حامض الستريك الذي يجهز مباشرة أصرة غنية بالطاقة, العملية المقابلة هي الفسفرة التأكسدية في السلسلة التنفسية وهي تكوين ATP بالازدواج مع اكسدة NADH و FADH<sub>2</sub> بواسطة O<sub>2</sub> .

## اعادة تكوين اوكزال اسيتات من اكسدة السكسينيت:

تفاعلات المكونات رباعية ذرات الكربون تمثل المرحلة الاخيرة من دورة حامض الستريك. حيث تتحول فيها السكسينيت الى اوكزال اسيتيت في ثلاث خطوات:

الاكسدة واطافة الماء ثم الاكسدة مرة اخرى. بعدها يعاد تكوين اوكزال اسيتات مرة اخرى لدورة ثانية لحامض الستريك ، متزامنة مع اقتناص الطاقة بشكل FADH<sub>2</sub> و NADH :

يتم اكسدة السكسينيت الى فيوماريت بمساعدة انزيم سكسينيت ديهيدروجينيز. متقبل الالكترونات هو FAD عوضا عن NAD<sup>+</sup> الذي يستخدم في تفاعلات الاكسدة الثلاثة الاخرى في الدورة . FAD هو المتقبل للالكترونات في هذا التفاعل لان التغير بالطاقة الحرة غير كافية لاختزال NAD<sup>+</sup> . يقوم FAD بالارتباط تساهميا بالهستيدين والذي يمثل السلسلة الجانبية للانزيم ويشار له ب E – FAD .



يحتوي انزيم سكسينيت ديهيدروجينيز على 4 ذرات حديد و 4 مجاميع كبريت لاعضوي بالاطافة الى احتوائه على الفلافين , ولا يحتوي على مجموعة هيم. ويقوم الحديد بالارتباط الكبريت اللاعضوي . ان انزيم سكسينيت ديهيدروجينيز هو مثال عن بروتين يحتوي على حديد ولكن لا يحتوي على هيم . يختلف هذا الانزيم عن باقي انزيمات دورة حامض الستريك بكونه يمثل جزءا من الغشاء الداخلي للميتوكوندريا. وبالحيقة يقوم انزيم سكسينيت ديهيدروجينيز بالارتباط مباشرة الى سلسلة نقل الالكترونات. ان FADH<sub>2</sub> الناتج من الاكسدة لا ينقل عن

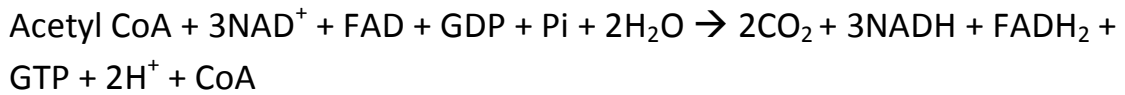
الانزيم بعكس NADH . كذلك فإن الكتروليين من  $FADH_2$  تنقل مباشرة الى ذرة الحديدك  $Fe^{+3}$  في الانزيم. والمتقبل النهائي لهذه الالكترولونات هو الاوكسجين الجزئي.

الخطوة التالية في دورة حامض الستريك هي اضافة الماء الى افيوماريت لتكوين L- malate . يقوم انزيم Fumarase بتسريع التفاعل واطافة H و OH . واخيرا يتم اكسدة الماليت الى اوكرال اسيتات ، بتفاعل يتم بمساعدة انزيم malate dehydrogenase و  $NAD^+$  الذي هو متقبل الالكترولونات:



ان اكسدة الماليت هو تفاعل لاتقائي ( $\Delta G^{\circ} = + 7 \text{ Kcal/mol}$ ) endergonic . وتحت الظروف الفسلجية الخلوية فإن هذا التفاعل يسير للامام لان النواتج تكون بتراكيز قليلة جدا. وتستهلك NADH والاوكرال اسيتات بسرعة في التفاعلات غير التلقائية.

موازنة الطاقة في دورة حامض الستريك:



- 1- تدخل الدورة ذرتا كربون بتكثيف وحدة الاستيل من Acetyl CoA مع اوكرال اسيتات . وتغادر الدورة ذرتا كربون بشكل  $\text{CO}_2$  .
- 2- يترك الدورة زوجان من ذرات الهيدروجين في تفاعلات الاكسدة الاربع ويتم اختزال وحدتي  $\text{NAD}^+$  و وحدة واحدة من FAD تختزل في اكسدة السكسينيت ، ووحدة واحدة من  $\text{NAD}^+$  تختزل في اكسدة الماليت.
- 3- تكون أصرة فوسفات غنية بالطاقة في المركب Succinyl CoA .
- 4- تستهلك جزيتنا ماء : واحدة في تكوين السترات والآخرى في اضافة الماء الى الفيوماريت.

#### ملاحظات عن دورة حامض الستريك:

ان NADH و  $FADH_2$  المتكونة في دورة حامض الستريك يتم اكسدتهما في سلسلة نقل الالكترولونات. وتتكون ATP عند نقل الالكترولونات من هذه النواقل الى الاوكسجين الجزئي (المتقبل النهائي للالكترولونات). تتكون 3 وحدات ATP لكل وحدة واحدة من NADH في الميتوكوندريا، بينما تتكون وحدتان من ATP لكل  $FADH_2$  واحدة.

لاحظ تكون أصرة فوسفات عالي الطاقة لكل وحدة اسيتايل . وتتكون 11 أصرة فوسفات عالية الطاقة عند اكسدة 3 وحدات NADH وواحدة  $FADH_2$  بواسطة سلسلة نقل الالكترولونات.

لا يشترك الاوكسجين الجزيئي في دورة حامض الستريك. مع هذا فأن دورة حامض الستريك تحدث فقط تحت الظروف الهوائية، لان NAD و FAD يمكن فقط ان يعاد تجديدها في الميتوكوندريا بواسطة نقل الالكترونات الى الاوكسجين الجزيئي.

أن عملية تحلل السكر تحدث تحت الظروف الهوائية واللاهوائية ، بينما دورة حامض الستريك هوائية تماما. وللتذكير فأن تحلل عملية السكر تستمر تحت الظروف اللاهوائية لان  $NAD^+$  تتكون عند تحويل البيروفيت الى لاكتيت.

