الفصل الثانى والعشرين

الانزيمات الخلوية CKELLULAR ENZYMES

الخلية والتنفس CELL AND RESPIRATION

من المعروف ان الخلاياتقوم باداء العديد من الوظائف الحيوية مثل تكوين وهدم الكثير من المركبات فى درجة حرارة الجسم العادية . وتتم هذه العمليات تحت تأثير الإنزيمات التى قد تعمل على تنشيط أو إسراع هذه العمليات من ناحية ، أو تهبيطها وتثبيطها من ناحية أخرى .

والإنزيمات مركبات بروتينية معقدة تتحول الى محاليل غروية عند وضعها أو اذابتها فى الماء . وهناك عوامل معينة تتحكم فى مدى نشاطات الإنزيمات ، وذلك مثل قوة تركيز الإنزيم والركيزة substrate التى يؤثر عليها ، ودرجة حرارة الوسط الذى يتم فيها التفاعل(حيث يعمل ارتفاع درجه الحرارة على ارتفاع معدل التفاعل إلى حد معين) ، ومعدل تركيز الأس الهيدروجينى pH وذلك لأن كل إنزيم يلزمه مستوى محدد من هذا التركيز بجانب عناصر معدنية منشطة مثل الصوديو (Na+) والبوتاسيوم (K+)) والمغنسيوم (Mg++) والزنك (Zn++) والكالسيوم (Ca++) والكوبالت (Co++) والحديد (Fe++) .

وتنقسم الإنزيمات الى مجموعتين أساسيتين ، هما :

١- إنزيمات محللة أو مميئة Hydrolytic enzymes :وتختص بتحلل الانواع المختلفة من المواد الغذائية .

٢ - الإنزيمات التنفسية Respiratory enzymes :وهى المسئولة بصورة رئيسية عن النشاطات التنفسية فى الانسجة والخلايا الجسمية .

ويتم افراز أو تكوين الإنزيمات المحللة على هيئة غير نشطة يسمى الزيموجين Zymogen ، تمر من الخلايا التى كونتها الى التجاويف الجسمية حيث يتم تحويلها الى الحالة النشطة بواسطة مواد معينة تسمى المحركات او المنشطات kinases ؛ فعلى سبيل المثال يتم تحويل التربسينوجين غير النشط إلى تربسين نشط تحت تاثير الإنتيروكينيز (Trypsinogen enterkinose Trypsin) .

وبالنسبة للانزيمات التنفسية ، فهناك مواد معينة قد تؤثر على نشاطاتها تعرف بالانزيمات المرافقة coenzymes التى تحدد مع الإنزيمات التنفسية غير النشطة (apoenzymes) فتحولها إلى إنزيمات نشطة كاملة (holoenzymes) ؛ من هذه المواد : جلرتاثيون glutathione وريبوفلاڤن riboflavin .

كذلك يمكن تقسيم الإنزيمات إلى النوعين التاليين :

أ - **انزيمات بين خلوية** Intercellular enxymes ، وهى الإنزيمات التى تقوم الخلايا بافرازها فى الاماكن أو المساحات بين الخلوية ، وذلك مثلانزيم هياليورينيديز hyaluronidase الذى يفرز فى الانسجة البينية فى الخصية .

ب - **انزيمات خلوية داخلية** Interacellular enxymes ، وهى التى تفرز داخل الخلية وتبقى فيها للقيام بدورها فى النشاطات الخلوية المختلفة .

على أنه من الناحية السيتولوجية ، تعتبر إنزيمات المجموعة الثانية (الخلوية الداخلية) أكثر أهمية من المجموعة الأولى ، وإن كان البعض منها قد يمارس نشاطه خارج الخلايا وذلك مثل حامض الأسكوربيك ascorbic acid وإنزيم ريبونيوكلييز ribonuclease . ومن الناحية الأخرى ، هناك إنزيمات مثل إنزيمات سيتوكروم cytochromes تفقد فاعليتها إذا خرجت من الخلايا . وفى هذا الاتجاه ، تقسم الانزيمات الى الانواع الثلاثة التالية .

١ - **الانزيمات المحللة** Lyoenzymes ، وتوجد ذائبة فى البرتوبلازم ومن الممكن استخلاصها بطرق معينة .

٢ - **الانزيمات الثابتة** Demoenzyumes ، وتكون مرتبطة بالبروتوبلازم ويصعب استخلاصها بالطرق العادية .

٣ - **الانزيمات الداخلية** Endoenzymes ، وتكون عادة مدمصة أو مرتبطة بالاغشية الخلوية ، وهذه يمكن استخلاصها فى حالة إذابة تلك الأغشية بالوسائل الكيميائية او الميكانيكية .

وفيما يتعلق باماكن أو مناطق تواجد الانزيمات داخل الخلية ؛ هناك البعض منها الذى

يكون منتشراً فى الارضية أو المادة السيتوبنلازمية cytoplasmic matrix وذلك مثل الانزيمات محللة الجليكوجين glycolytic enzymes . ويوجد البعض الأخر داخل محتويات معينة وذلك مثل اللسوسومات lysosomes ، ويرتبط البعض الاخر بالأغشية الخلوية .أما فيما يتعلق بالانزيمات التنفسية ، فإنها تقع جميعها بلا استثناء داخل الميتوكندريا .

الانزيمات التنفسية أو المؤكسدة Respiratory or oxidative enzymes :

هذه الانزيمات - كما سبقت الإشارة - توجد جميعها داخل الميتوكندريا ، وتلعب الدور الرئيسى فى جميع عمليات الأكسدة داخل الخلايا . وبصورة أدق فانها توجد داخل أو على الحواجز الميتوكندرية مترتبة بطريقة تتابعية معينة . وقد أمكن الحصول من الميتوكندريا على حبيبات انزيمية كوية الشكل متوسط أقطارها ١٥٠ أنجستروم ، وتستطيع هذه الحبيبات الدقيقة القيام بعمليات الأكسدة ونقل الالكترونات من موقع لأخر .

وتعتبر السيتوكرومات cytochromes أكثر هذه الإنزيمات اهمية ، وهى انزيمات محتوية على الحديد فى تركيبها ، والمعروف أنه يوجد منها خمسة أنواع فى ميتوكندريا الخلايا الحيوانية يشار اليها بالرموز : b-c_1-C_2-a and d_2 والمعتقد أن سيتوكروم (a) هو مثل انزيم " سيتوكروم اكسيديز " cytochrome oxidas أيانزيم سيتوكروم المؤكسد .. وهى عموما تختلف اختلافا طفيفا عن بعضها فيما يتعلق بامتصاص بعض الحزم الاشعاعية .

أما المجموعة الأخرى من هذه الإنزيمات ،فتلك التى لها القدرةعلى انتزاع الهيدروجين من الركائز المختلفة ، ولذا يطلق عليها الانزيمات نازعة الهيدروجين (ديهيدروجينيز)Dehydrogenases ، وأشهرها انزيم(سكسينيك ديهيدروجينيز succinic dehydrogenase) الذى يقوم بتنشيط أيونات الفوسفات من حامض السكسينيك .

وتحدث عمليات الأكسدة داخل الخلايا وهى تلعب دورا هاما فى تحرير أو اطلاق الطاقة الحرارية الازمة للنشاطات الخلوية . ويطلق على عمليات التأكسد هذه بصورة عامة " التنفس الخلوى الداخلى " Intracellular respiration .

وقد ظل الاعتقاد سائد ا زمنا طويلا ان عملية الاكسدة وعملية الاختزال المقابلة لها تعتمدان بصورة اساسية على الاتحاد المباشر بالكسجين أو فقدانه . إلا أنه أصبح من المعلوم الان انه فى حالة التنفس اللاهوائى - حيث لا يوجد الاكسجين - تحدث سلسلة متتابعة من الأكسدة والإختزال .

النظرة الحديثة لمفهوم الأكسدة والإختزال :

Modern viewof oxidation and reduction

تشير هذه النظرة الى أن عملية التاكسد تعنى إنتزاع أو إستخلاص الألكترونات من الجزيئات أو الذرات ، وتعنى عملية الإختزال عكس ذلك ، أى إضافة الكترونات إلى الجزيئات والذرات .

وعلى ذلك ، فإنه بالإضافة إلى عملية الإرتباط المباشر بالكسجين فإنه يمكن إعتبار التغيرات الكيميائية الآتية عمليات أكسدة :

١ - فقدان الهيدروجين ، مثال ذلك ، تتم أكسدة حامض الأسكورميك إلى حامض الاسكوربيك منزوع الهيدروجين نتيجة لفقدان ذرتين من الهيدروجين

Ascorbic acid -2H dehydro ascorbic acid.

٢ - إضافة الماء ، مع تزامن فقدان الهيروجين ،وذلك مثل حالة تكوين حامض الخليك ($C_2H_4O_2$) من الكحول الايثيلى .

٣ - فقدان الالكترونات مع عدم إضافة أكسيجين أو فقدان الهيدروجين ساعتيئذ . مثال ذلك الحديد ثنائى التكافؤ bivalent iron (Fe++) Ferrous من أكسدته إلى حديد ثلاثى التكافؤ trivalent iron (Fe+++) - Ferric ومعنى ذلك تحول ايون الحديد الاول الى النوع الثانى نتيجة لفقدان الكترون واحد فقط ($Fe^{++} \text{ --- } Fe^{+++} + é$) .

وعلى اية حال ، فانه فى جميع هذه العمليا ت الكيميائية ، فان الحقيقة الاساسية هى **ان عملية الاكسدة** oxidation **هى فى جوهرها عملية فقدان الكترونات من الجزئ أو الذرة المؤكسدة** وفى مقابل ذلك فان عكس هذه العملية ، أى **الاختزال** reduction **تتم عن طريقة إضافة الالكترونات .**

التنفس الخلوى CELL RESPIRATION

تطلق هذه العبارة على جميع العمليات الحيوية التى تحدث داخل الخلايا وتؤدى إلى انطلاق الطاقة الحرارية الكامنة فى المركبات الخلوية . وهناك نوعان من هذا التنفس ، هما :

أ - التنفس الهوائى Aerobic respiration وهو يتم فى وجود الاكسيجين .

ب - التنفس اللاهوائى Anaerobic respiration ، وهو الذى يتم عن طريق انتزاع الهيدروجين من المركبات الخلوية .

التنفس اللاهوائى Anaerobic respiration

وهو الذى يحدث - كما سبق القول - فى وسط خلوى لا يتوفر به الاكسيجين الجزيئى فى السيتوبلازم فى جميع الخلايا الحية . ومن افضل الامثلة لذلك ، عملية تحلل الجلوكوز glycolysis التى تحدث فى الخلايا العضلية .

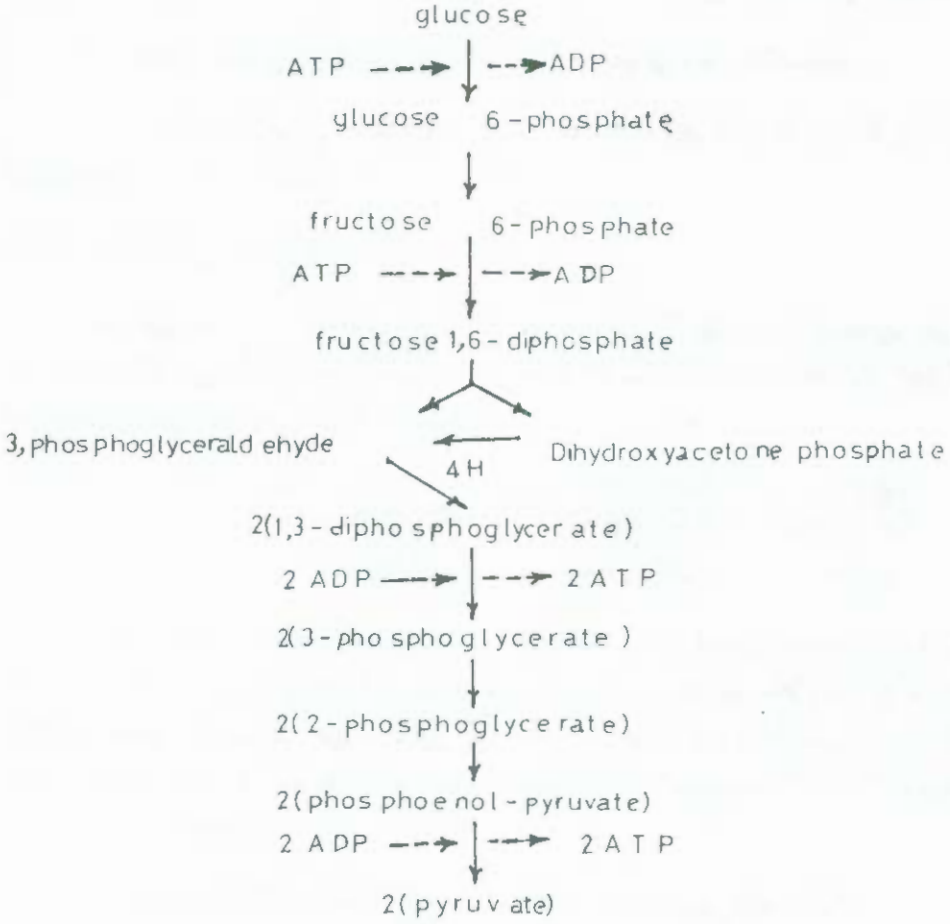
Glucose --- lactic acid

$C_6H_{12}O_6$ --- $2\ C_3H_6O_3$ + 68.000 calories

جلوكوز حامض لاكتيك كالورى

وبصفة عامة ، فانه من أهم نواتج مثل هذا التنفس غير الهوائى حامض البروڤيتيك pyruvic acid . ففى حالة تحلل الجلوكوز ، يتهدم كل جزئ من حامض اللاكتيك المتكون الى جزئين من حامض البروميتك . ويلاحظ فى هذه الحالة عدم ضرورة وجود الكسيجين ، ومع ذلك تنطلق الطاعة الحرايرة ، ولعل ذلك سبب تسمية هذه العملية الاكسدة اللاهوائية anaerobic oxidation .

ويمكن متابعة الخطوات المختلفة المتضمنة فى هدم الجلوكوز على النحو التالى :



(شكل ١٢٨)

Anerobic respiration **التنفس اللاهوائى**

الانزيمات والانزيمات المرافقة المتضمنة فى عمليات تحلل الجلوكوز
Enzymes and coenzymes of glycolysis

Enzymes		coenzymes or activator
الانزيمات		الإنزيمات المرافقة أو المنشطات
Hexokinase	هكسوكينيز	Mg++
Glucose -6-phosphatase	جلوكوز - ٦ - فوسف	Mg++
Phosphohexose isomerase	فسفوهكسوز أيسوميريز	Mg++
Phosphofructokinase	فسفوفركتوكينيز	Mg ++
Diphosphofructose phosphatase	فسفوفركتوز فوسفاتيز	Mg ++
Aldolase	الدوز	Zn++-Co+-Fe++-Cu++
Phosphoglyceraldehyde dehydrogenase	فسفوجليسر الديهيد دهيدروجينيز	DPN
Phosphoglyceric acid kinase	حامض فسفو جليسريك كينيز	Mg++
Phosphoglyceromutase	فسفوجليسروميتيز	Mg++
Endolase	اندوليز	Mg++-Mn++
Pyruvic acid kinase	حامض بيروتيك كينيز	Mg++-K+
Lactic acid dehydrogenase	حامض لاكتيك ديهيدروجينيز	DPN-Mg++

ويلاحظ أن وجو د الأكسيجين ليس مطلوبا فى عملية تحلل الجلوكوز ، وحصيلة هذه العملية تكوين جزيئين من الأدينوزين ثلاثى الفوسفات ATP بالنسبة لكل جزئ مستخدم من الجلوكوز . وهذه الكمية ليست فعالة بنفس القدر كما يحدث عند تكوين ٣٨ جزيئا من ATP فى حالة استخدام حامض البروقيك pyruvic acid اثناء عملية التنفس الهوائى (أكسدة الكربون إلى ثانى اكسيد الكربون) وذلك داخل الميتوكندريا . على ان هذا لا يمنع من القول أن عملية التنفس او الاكسدة اللاهوائية لها أهميتها الخاصة عندما تكون هناك حاجة سريعة لتوفر الطاقة الحرارية وذلك مثل الحالات الجنينية وحالات الخلايا السرطانية حيث تكون هذه الطريقة هى الوسيلة الأساسية المتاحة فى تلك الظروف . كذلك تحدث هذه العملية فى الخلايا التى تم تميزها وذلك مثل الخلايا العضلية .

التنفس الهوائى Aerobic respiration :

فى حالة التنفس الهوائى ، يتحتم وجود الاكسجين لاحتراق المواد العضوية

C6 H1a 6O2 --- 6 Co2 + 6 H2 O + energy (686.000 calories)

جلوكوز كالورى

وتحدث هذه العملية فى الميتوكندريا التى توجد منتشرة فى أنحاء السيتوبلازم فى جميع الخلايا حقيقية النواة eukaryotic cells . ولذلك يطلق على الميتوكندريا " نباتات الطاقة " plants of energy . ويختلف توزيع الميتوكندريا وتعدادها ونمط تواجدها فى الخلايا المختلفة حسب معدلات نشاطات هذه الخلايا .

على أن عملية التنفس الهوائى هذه مرتبطة إرتباطا وثيقا لعملية التنفس اللاهوائى ؛ فتهدم الجلوكوز (الذى يحدث خلال عملية التنفس اللاهوائى) فى مادة السيتوبلازم تنتج عنه مادة بيروفيت pyrovate التى تنتشر داخل الميتوكندريا بعد تحولها الى انزيم اسيتيل أ المرافق acetyl coenzyme A . وتدخل هذه المادة أو تمر بدورها خلال سلسلة متتابعة من المتفاعلات يطلق عليها فى مجموعها " دورة كاربوكسيليك الحمضية الثلاثية أو دورة كربس tricarboxylic acid cycle or kreb's cycle. متهدمة الى ذرات ثانى اكسيد الكربون والهيدروجين . والواقع أن جميع المواد الغذائية (مشتملة على المواد الكربوهيدراتية والدهون والبروتينات) يتم تهدمها فى مادة السيتوبلازم الى " انزيم اسيتيل أ المرافق " acetyl coenzyme A الذى يتم اشتقاقه من مصدرين رئيسيين هما الجلوكوز والأحماض الدهنية . وتوجد جميع الإنزيمات المسئولة عن دورة كربس داخل الميتوكندريا .

ويمكن سرد الخطوات المتتابعة دورة كربس على النحو التالى :

١ - تتحول مادة بيروفيث أولا إلى " إنزيم اسيتيل أ المرافق " acetyl coenzyme A .

٢ - يتحد انزيم اسيتيل أ المرافق مع مادة " اكسالواسيتيت " oxaloacetate وبذلك تتكون مادة سترات citrate وهى الركيزة الاولى فى دورة كربس .

٣ - تفقد السترات جزيئا من الماء وتنتج مادة " اكونتيت " acontate .

٤ - باضافة الماء الى مادة اكونتيت تتكون مادة " أيزوسترات " isocitrate .

٥ - تتأكسد مادة "أيزوسترات " الى مادة " اكسالوسكسينيت oxalosuccinate ويعمل هذا على اختزال مادة " نيكوتيناميد - أدنين ثنائى النيوكليوتيد " nicotinamide-adenine dinucleotide (NADP+) الى NADPH المختزل

٦ - يفقد اكسالوسكسينيك ثانى اكسيد الكربون مكونا اكسالوجلوتاريت oxaloglutarate .

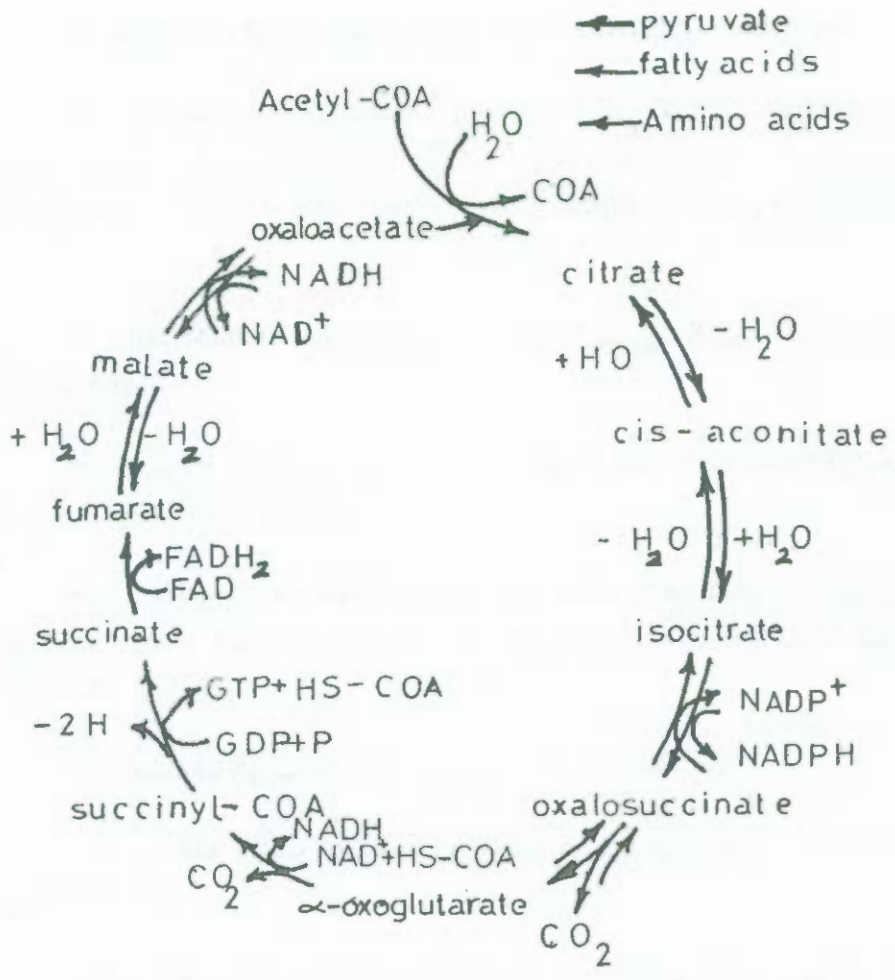
٧ - تتول هذه المادة الى " سكسنيل أ - المرافق succinyl A - Co.A فى وجود " انزيم أ - المرافق " coenzyme A .

٨ - يستخدم جزء من مادة السكسينات فى مرحلة متاخرة لتكوين ادينوزين ثلاثى الفوسفات ATP . أما بقيتها فينتزع منها الهيدروجين متحولة الى مادة " فيوماريت fumarate" .

٩ - باضافة الماء الى فيوماريب تتكون مادة " ماليت " malate .

١٠ - يتأكسد الماليت الى اكسالوأسيتيت مكونا جزيئا اخر من NADH وذلك من NADT .

وعند هذا الحد تعاد دورة كربس وتتحدمادة اكسالواستيك مع انزيم اسيتيل أ - المرافق مكونا السترات .



(شكل ١٣٩)

دورة كريبـــس

السلسلة التنفسية Respiratory chain :

فى نهاية العملية تتم اكسدة الهيدروجين مصحوبا بانطلاق طاقة حرارية أكثر لتكوين الدينوزين ثلاثى الفوسفات ATP . ويتعرض الجزئ المؤكسد الناتج من دورة كربس الى

سلسلة من تفاعلات الاكسدة والختزال داخل الميتوكندريا. ويوضح الشكل التالى مسارا مبسطا لحمل أو نقل سلسلة الالكترونات ، وفيه يشار الى نيوكليوتيدات أدينين نيكوتيتميد المختزل reduced nicotinamide adenine nucleotides (NPDPH). على انها مركبات .

السلسلة المتتابعة لعمليات الاكسدة والاختزال فى السلسلة التنفسية التى تحدث فى البيبات المرتبطة باغشية الميتوكندريا

successive oxidation - reduction reactions in the respiratory chain which occur in the particles attaches to the membranes of hte mitochondria.

السيتوكرومات حاملة الحديد The cytochromes-iron containing

هذه الانزيمات هى المتضمنة فى تفاعلات الأكسدة والاختزال وتعتمد بصورة أساسية على التحولات الاتية :

$$Fe^{+++} + \acute{e} = Fe^{++}$$

وسيتوكروم (a3) أو سيتوكروم المؤكسد cytochrome oxidase هو الذى يقوم بالمرحلة النهائية فيما يتعلق بحمل الالكترونات إلى الأكسجين واتحاده بالهيدروجين لتكوين الماء . وهذه هي الخطوة أو المرحلة الوحيدة التى تتطلب وجود الأكسجين فى عملية التنفس الهوائى .

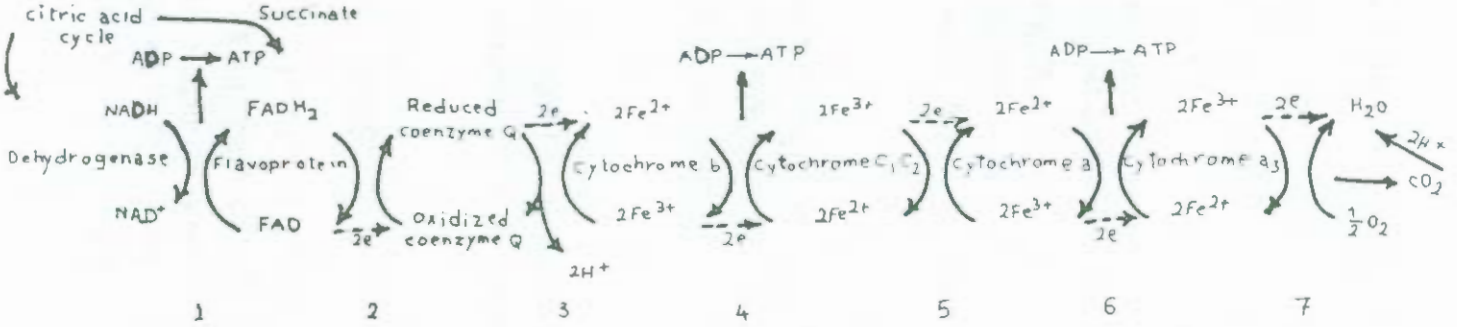
فسفرة التأكسد Oxidative phosphorylation :

كما ذكر سابقا ، فإن الطاقة المتحررة أثناء المراحل المختلفة فى السلسلة التنفسية تستخدم لانتاج ادينوزين ثلاثى الفوسفات ATP من ادينوزين ثنائى الفرسفات ADT ، ومعنى ذلك أن تلك الطاقة المتحررة تختزن فى الادينوزين ثلاثى الفوسفات . وعملية تكوين ادينوزين ثلاثى الفوسفات ATP هذه هى التى يطلق عليها عمليه " فسفرة التاكسد " oxidative phosphorylation وذلك لأن الفوسفات يتم إضافته الى الادينوزين ثنائى الفوسفات ADP بإستخدام الطاقة الناتجة عن التأكسد .

$$ADP + P1 + \text{energy} \text{ ----- } ATP \quad (i=\text{inorganic})$$

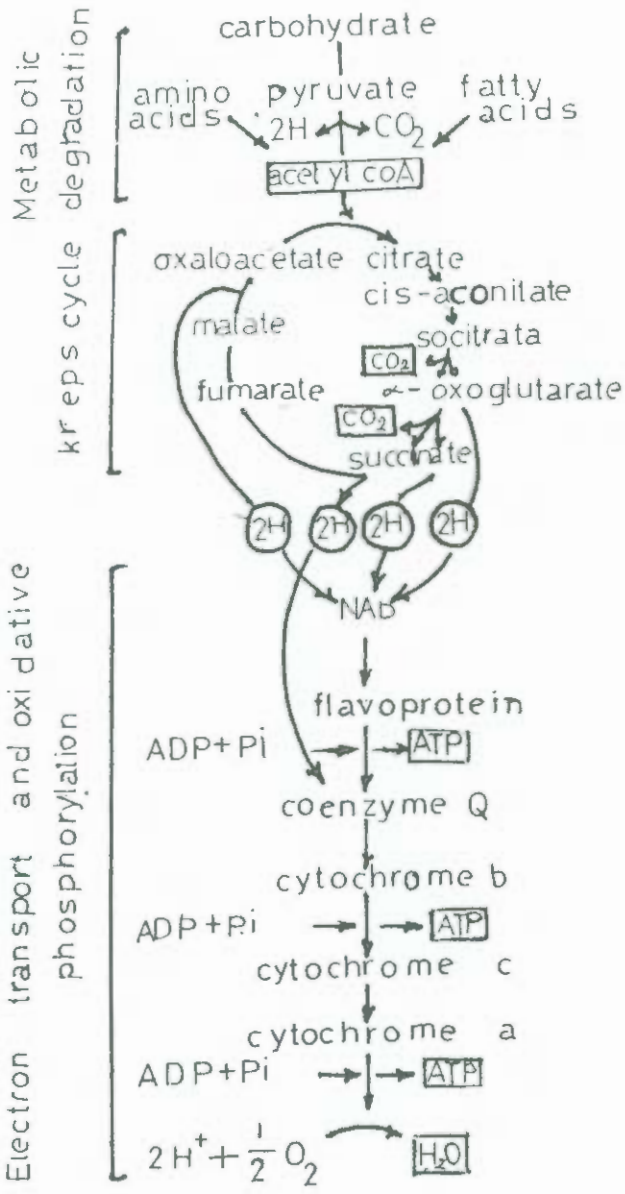
غير عضوى ادينوزين ثلاثى الفوسفات طاقة فوسفات ادينورين ثنائى الفوسفات

وتقدر الحصيلة النهائية لأدينوزين ثلاثيالفوسفات المتكونة نتيجة عملية أكسدة كاملة لجزئ جلوكوز فى الخلية بمقدار ٣٨ جزيئا .



(شكل ١٣٠)

مسلسل التفاعلات الكيماوية فى العملية التنفسية



شكل (١٣١)

السلسلة التنفسية فى الحالة العادية (الهوائية)