



جامعة حماة – كلية الصيدلة

السنة الثانية

الفصل الثاني



الكيمياء الحيوية (1)

BIOCHEMISTRY (1)

المحاضرة السابعة

د. أسامة مخزوم

الاستقلاب أو الأيض (Metabolism)

هو شبكة من التفاعلات الكيميائية داخل خلايا الكائن الحي هدفها الحفاظ على الحياة.

يتم تقسيم الاستقلاب عادة إلى 3 مجموعات:

تفاعلات الهدم Catabolic: يتم تكسير المواد الغذائية الرئيسية سواء كانت كربوهيدرات أو بروتينات أو دهون خلال طرق مختلفة من التفاعلات الحيوية إلى جزيئات بسيطة وينتج عن ذلك الحصول على الطاقة، مثلا تحطيم عديد السكر إلى سكاكر سداسية، والتي تتحول لاحقا إلى حمض البيروفيك (ثلاثي الكربون) وقد ينتهي به المطاف إلى CO_2 و H_2O مع إنتاج للطاقة.

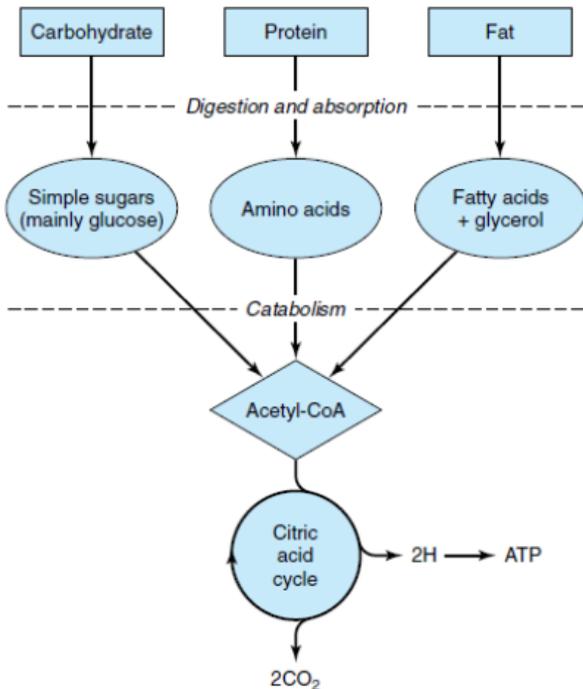
تفاعلات البناء Anabolic: الجزيئات البسيطة الناتجة من عملية الهدم يمكن استخدامها كبنوة لبناء مواد أكثر تعقيداً سواء كانت بروتينية أو أحماض نووية وذلك لبناء الأنسجة وتستهلك طاقة في تلك التفاعلات.

إذن، يحرر الهدم طاقة فيما يستهلك البناء طاقة.

تفاعلات مزدوجة Amphibolic: مسارات مشتركة بين الهدم والبناء مثل حلقة كريبس.

يتم تنظيم تفاعلات الاستقلاب الكيميائية بواسطة سلسلة من الإنزيمات، تعمل الإنزيمات كمحفزات تسمح بحدوث التفاعلات:

- بشكل أسرع
- تخفض من الطاقة اللازمة لإحداث التفاعل.
- تسمح بتنظيم المسارات الاستقلابية استجابةً للتغيرات في بيئة الخلية أو لإشارات من خلايا أخرى.



بالنسبة لمكونات الطعام الغذائية فهي تتوزع ضمن البروتينات والشحوم والسكريات، وتشارك بتفاعلات هدمها بتشكيل acetyl-CoA الذي قد يدخل حلقة كريبس، وتترافق هذه التحولات بإنتاج طاقة.

يتم اختزان الطاقة:

تخزن الطاقة على صورة طاقة كيميائية ممثلة بروابط فوسفات عالية الطاقة كما هو الحال مع مركبات ATP "Adenosine triphosphate" وبدرجة أقل GTP "Guanosine triphosphate"، وإن تفكك جزيئة ATP يحرر طاقة في حين تشكلها يستهلك طاقة.

- تتشكل جزيئات ATP (أو GTP) مباشرة كنتيجة لتفاعل منتج للطاقة ويتم حفظ الطاقة ضمن جزيئة ATP.
- أو تنتقل الطاقة الناتجة من التفاعلات (خاصة تفاعلات الأكسدة والارجاع) في صورة الكترولونات وهيدروجينات تحملها مرافقات مثل (NAD أو FAD) لتشكيل (NADH، FADH2) والذي ينقل الالكترولونات إلى حامل آخر ويؤدي ذلك بالنهاية إلى إنتاج جزيئات ATP.

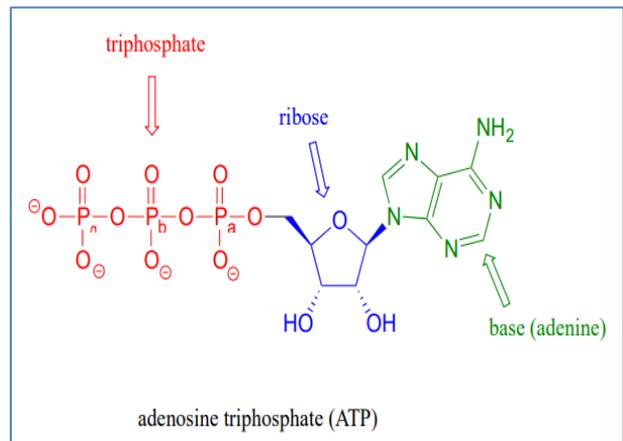
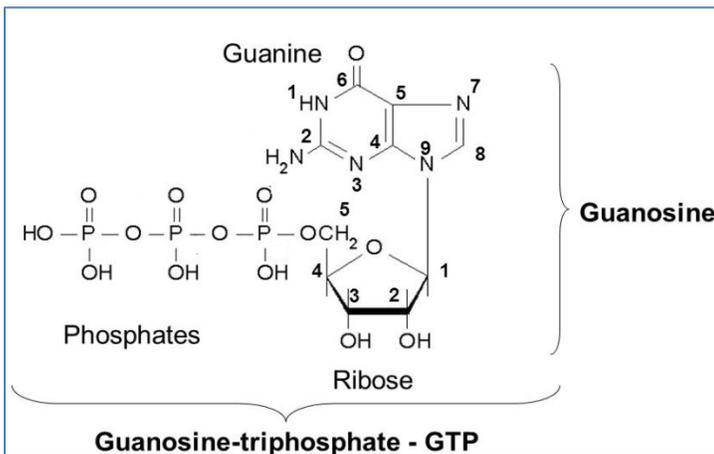
➤ يترافق تشكل جزيء من NADH مع إنتاج 3 من جزيئات ATP.

➤ في حين يترافق تشكل جزيء من FADH2 مع إنتاج 2 من جزيئات ATP.

➤ يحتاج الإنسان إلى الطاقة من أجل كثير من العمليات: مثل التقلص العضلي، عمل الدماغ، الحفاظ على حرارة الجسم وغيرها لذا يتم الاستفادة من مركبات ATP الناتجة عن عمليات الاستقلاب في الحصول على الطاقة.

مما يتركب ATP و GTP؟

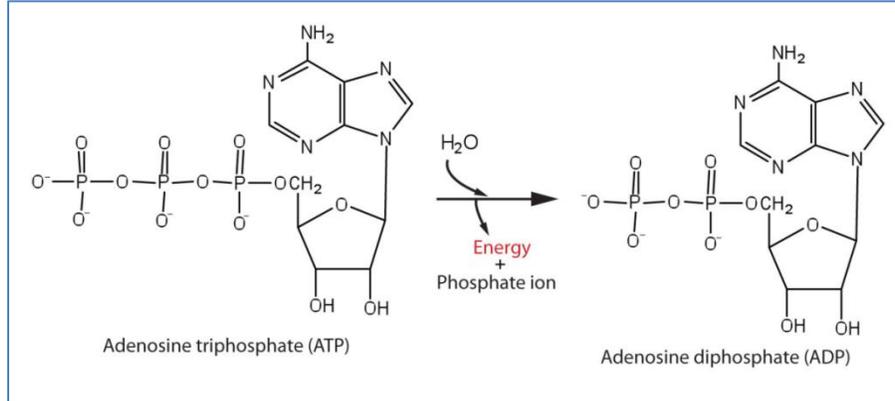
أدينين أو غوانين + ريبوز + 3 مجموعات فوسفات.



ماذا يختلف ATP عن ADP و AMP وما هو cAMP؟

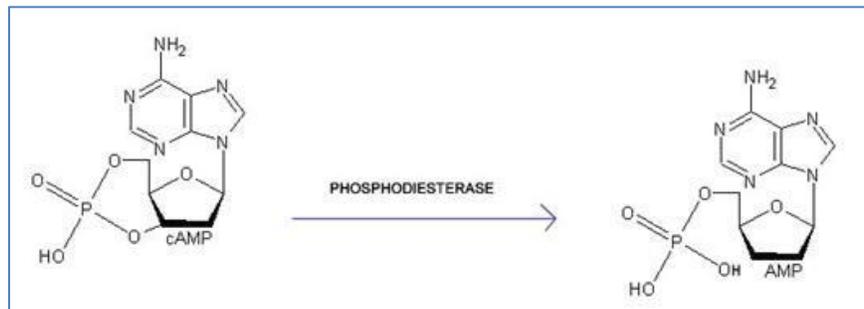
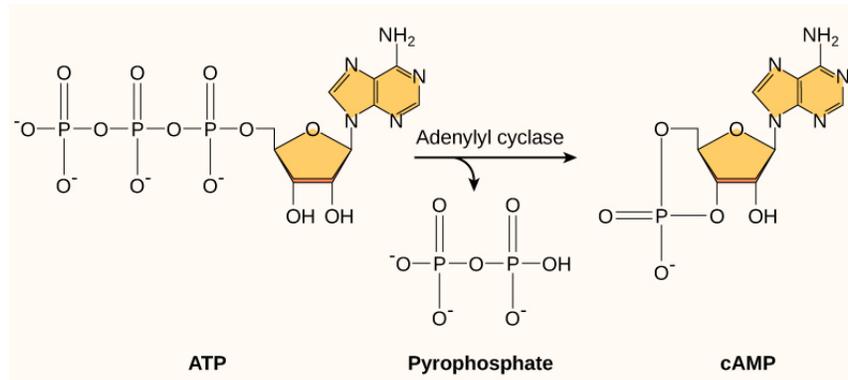
ATP أدينوزين ثلاثي الفوسفات – ADP أدينوزين ثنائي الفوسفات – AMP أدينوزين أحادي الفوسفات.

يترافق التحول من ATP إلى ADP مع تحرر طاقة، أما التحول من ADP إلى ATP مع اختزان طاقة.



cAMP: هو Cyclic adenosine monophosphate أو AMP الحلقي، يشتق من ATP عبر إنزيم أدينيل سيكلاز عبر ارتباط إضافي بين الفوسفات والريبوز، ويعتبر cAMP مرسال ثانوي يساهم في نقل الإشارة داخل الخلايا، فمثلا يتوسط فعل عدة هرمونات كالغلوكاكورون ويساهم عندها في تفعيل تحلل الغليكوجين عبر تفعيل إنزيمات البروتين كيناز.

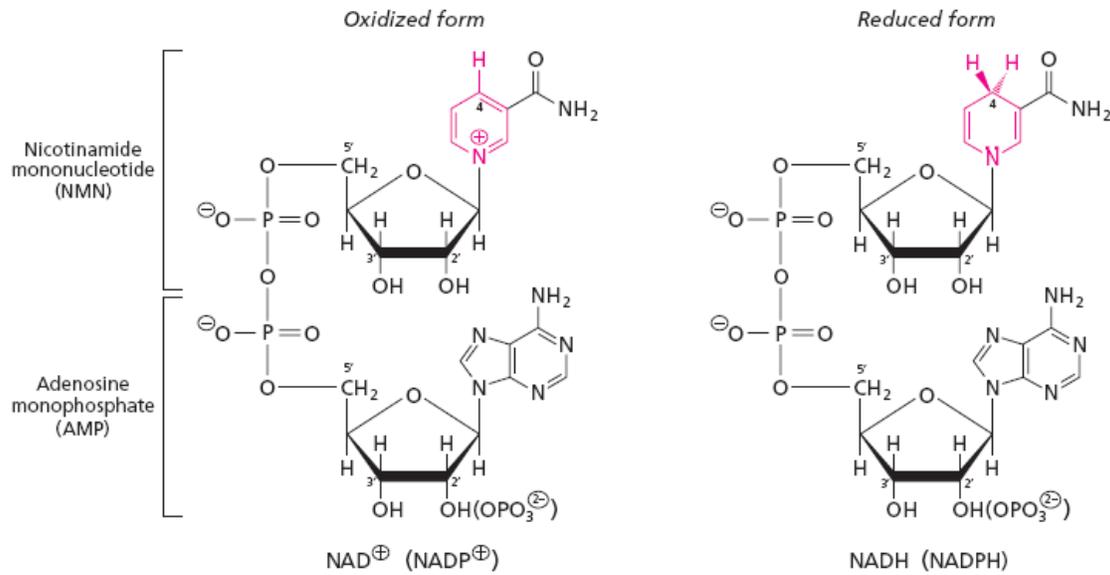
يتم تخريب cAMP بإنزيم فسفودي إسترز ليتحول إلى AMP.



ما يتركب "Nicotinamide Adenine Dinucleotide" NAD

يتكون من ارتباط جزئي AMP (أدينوزين أحادي الفوسفات) مع نيكوتيناميد أحادي النكليوتيد NMN (نيكوتيناميد + ريبوز + مجموعة فوسفات)، كما نلاحظ أيضا وجود نوع NADP يختلف بإضافة فوسفات على كربون الريبوز رقم 2.

عند تحول NAD إلى NADH في تفاعلات الأكسدة والإرجاع يتم التحول كالتالي:



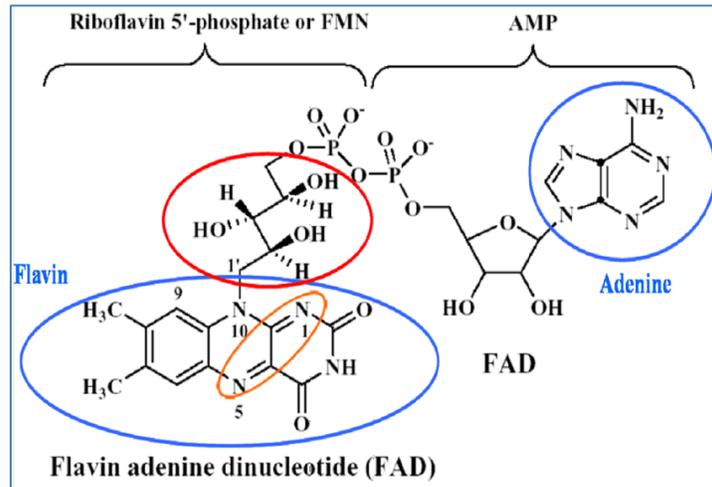
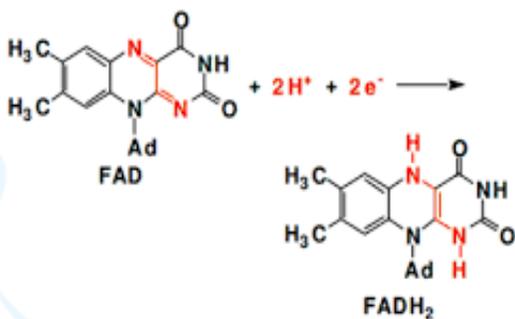
ملاحظة: نيكوتيناميد هو أحد أشكال فيتامين B3 ويستخدم للعلاج من العوز به.

ما يتركب "Flavin Adenine Dinucleotide" FAD

يتكون من ارتباط جزئي AMP (أدينوزين أحادي الفوسفات) مع فلافين مونونكليوتيد FMN (فلافين + ريبيتول وهو ناتج إرجاع سكر الريبوز + مجموعة فوسفات).

ملاحظة: إن فلافين + ريبيتول يشكل مركب ريبوفلافين وهو فيتامين B2، لذلك يمكن القول أن FMN = ريبوفلافين 5 فوسفات.

FAD/FADH₂



مصطلحات عامة

- **تفاعل أكسدة:** أي نزع هيدروجين.
- **تفاعل إرجاع:** كسب هيدروجين.
- دائما تترافق هذه التفاعلات مع (NAD أو FAD) لإنتاج (NADH أو FADH2) أو بالعكس.

لواحق الإنزيمات الشائعة:

- ألفا كيتو غلوتارات **دي هيدروجيناز:** تعني أنه تفاعل أكسدة لأننا سننزع 2 هيدروجين من مركب ألفا كيتو غلوتارات، والمتلقي هو NAD لتتحول إلى NADH.
- إذن هو تفاعل أكسدة بالنسبة لـ ألفا كيتو غلوتارات في حين هو تفاعل إرجاع بالنسبة لـ NAD.
- غلوتاتيون **ريدكتاز:** تعني انه تفاعل إرجاع أي سيكسب الغلوتاتيون الهيدروجين، والمناح هو جزيء NADPH.
- إذن هو تفاعل إرجاع بالنسبة لـ الغلوتاتيون في حين هو تفاعل أكسدة بالنسبة لـ NADPH.
- **غلوكوكيناز:** تعني إضافة مجموعة فوسفات "طاقة" إلى جزيء وهو تفاعل مستهلك للطاقة "يستخدم لتفعيل الجزيء"، مثلا هنا الغلوكوز سيتحول إلى غلوكوز 6-فوسفات، والمناح هنا ATP ليتحول إلى ADP.
- **غلوكوز 6-فسفاتاز:** تعني نزع مجموعة فوسفات من الجزيء، مثلا هنا الغلوكوز 6-فوسفات سيتحول إلى غلوكوز، إما أن تخرج ذرات فوسفات حرة، أو يترافق مع تحول ADP إلى ATP.
- **بيروفات كربوكسيلاز:** يعني إضافة مجموعة كربوكسيل للجزيء، لذلك يزداد عدد ذرات الكربون فيه +1، مثلا هنا البيروفات ثلاثية الكربون تصبح رباعية والمناح هو البيكربونات HCO₃ وقد نحتاج طاقة من ATP.
- **دي كربوكسيلاز:** يعني إزالة مجموعة كربوكسيل من الجزيء على شكل CO₂، لذلك ينقص عدد ذرات الكربون فيه -1.
- **ملاحظة:** تترافق بعض تفاعلات الأكسدة بإنزيم الذي هيدروجيناز مع نزع كربوكسيل لذا يدعى: نزع كربوكسيل تأكسدي.
- فوسفو غلوكوز **موتاز:** يعني تغيير موقع مجموعة الفوسفات، مثلا ينقلها من ذرة الكربون رقم 1 (غلوكوز 1-فوسفات) إلى الذرة رقم 6 (غلوكوز 6-فوسفات).
- بنتوز فوسفات **إيزوميراز:** يعني تحول سكر كيتوني مثلا إلى نظيره الألدهيدي.
- بنتوز فوسفات **إبيميراز:** يعني تحول سكر كيتوني مثلا إلى نظيره الكيتوني الآخر عبر تغيير جهة زمرة OH مثلا (من اليمين إلى اليسار أو العكس).
- سترات **سنتاز:** يعني إنزيم سيصنع السترات.
- سوكسينل كو **سنتاز:** يعني إنزيم سيصنع سوكسينل كو A لكنه يحتاج طاقة من أجل ذلك يأخذها من ATP أو GTP.
- **هيدولاز (سكران، لاكتاز، فوماراز):** تفاعل حلمهة وإضافة ماء (تحليل بالماء).
- **بيروكسيداز:** يعني التخلص من مركبات أو كسجين فعالة، مثلا يتحول H₂O₂ إلى الماء.

استقلاب السكر

تعد السكريات أهم المركبات في عملية الاستقلاب والحصول على طاقة حيث يعد الجلوكوز أهم مكون استقلابي يؤمن الطاقة للجسم، كما أنه يستخدم لتكوين مركبات وسيطية أخرى.

كما ذكرنا من أجل امتصاص السكريات في الأمعاء يتم تحويلها بمختلف أنواعها إلى سكريات أحادية تدخل الدم.

لا يستطيع الجلوكوز دخول الخلايا بشكل مباشر وإنما يدخلها عبر طريقين:

يدخل الجلوكوز لداخل الخلايا عبر الانتشار البسيط (من التركيز المرتفع إلى المنخفض)، عبر نواقل تدعى Glut وهي عائلة تتألف من 12 فرداً، مثلاً Glut1 في الدماغ والكريات الحمر، Glut2 في الكبد والبنكرياس، Glut3 في العصبونات، Glut4 في العضلات والنسيج الشحمي.

بالنسبة للناقل Glut4 على وجه الخصوص فإنه يتواجد بكميات قليلة على سطح الخلايا العضلية والشحمية، لكن في حال إفراز الأنسولين هذا يعطي إشارة لزيادة كمية الناقل Glut4 على سطح هذه الخلايا لإدخال السكر واستقلابه، حيث يعدان أكبر مستهلكين للسكر، وكل ذلك لصالح خفض سكر الدم.

مرضى السكري نمط 2 يعاني من مقاومة محيطية لفعل الأنسولين، أي عدم استجابة الناقل Glut4 لفعل الأنسولين وبالتالي عدم القدرة على إدخال الجلوكوز لداخل الخلايا العضلية والشحمية وهذا يؤدي لارتفاعه في الدم والإصابة بالسكري نمط 2.

يعمل دواء الميتفورمين على معاكسة المقاومة المحيطية على فعل الأنسولين، وبالتالي هو خيار علاجي أساسي لدى مرضى السكري نمط ثاني.

أيضاً قد ينتقل الجلوكوز لداخل الخلايا عبر النقل الفعال (يحتاج طاقة، لأنه يجري عكس مدروج التركيز من المنخفض للمرتفع) وذلك بواسطة نواقل تعتمد على الصوديوم، حيث يتم نقل الجلوكوز والصوديوم سوياً، ويلاحظ ذلك بشكل أساسي ضمن الأمعاء وأنايب الكلية وتسمى SGLT1 و SGLT2.

SGLT2 في عروة هانلي ضمن نفرونات الكلية مسؤول عن إعادة امتصاص 90% من الجلوكوز المرتشح عبر المرشحة الكبيبية وإعادته للدم، في حين ناقل SGLT1 في الأنبوب الكلوي القريب مسؤول عن إعادة امتصاص الباقي. أصبحت هذه النواقل خاصة SGLT2 هدفاً علاجياً عبر أدوية تثبط فعلها وهذا لصالح إطراح المزيد من السكر في البول وخفض سكر الدم (داباغليفلوزين، إيمباغليفلوزين).

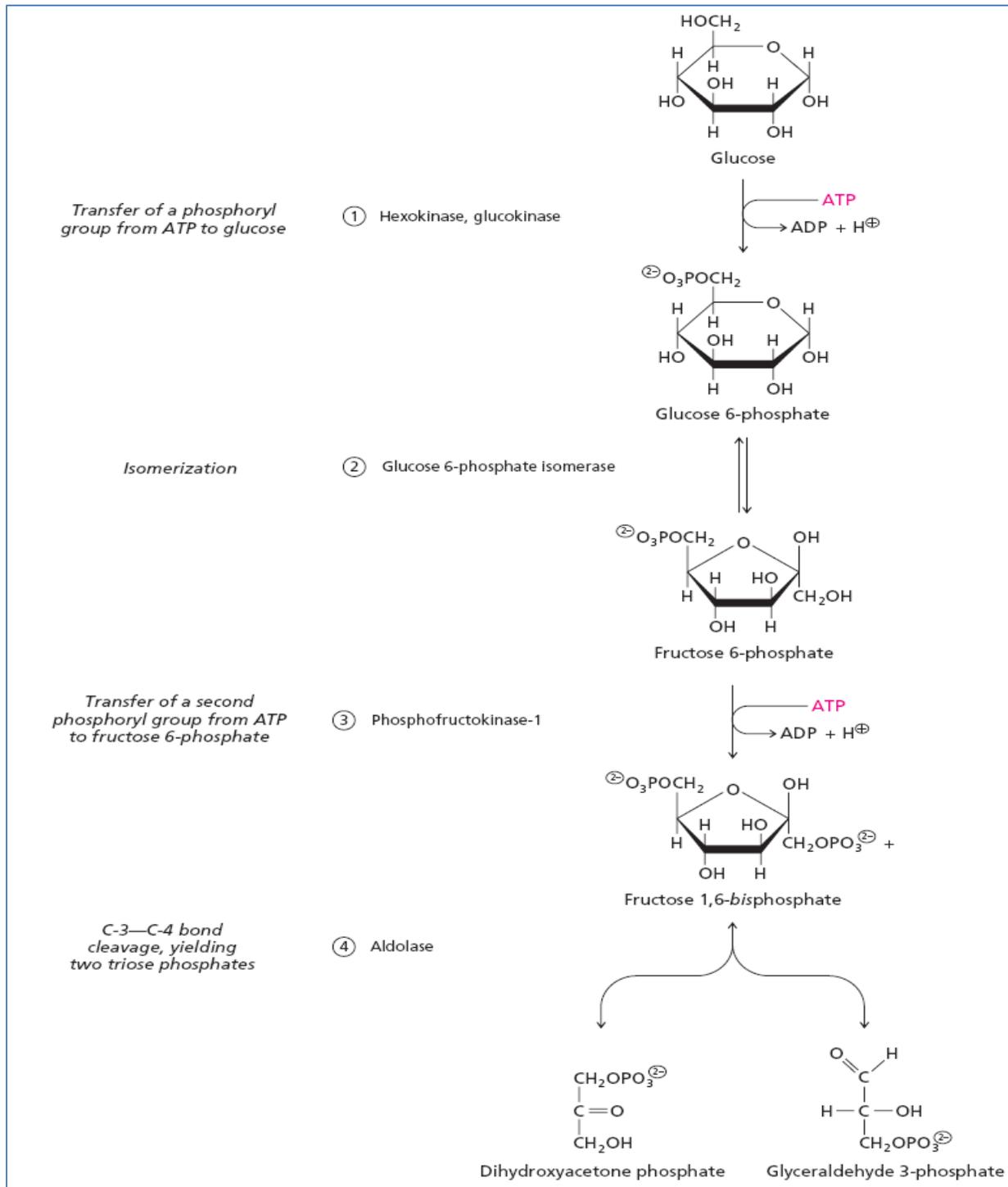
سن تكلم عن مسارات استقلاب السكر والتي تندرج ضمن عدة عناوين:

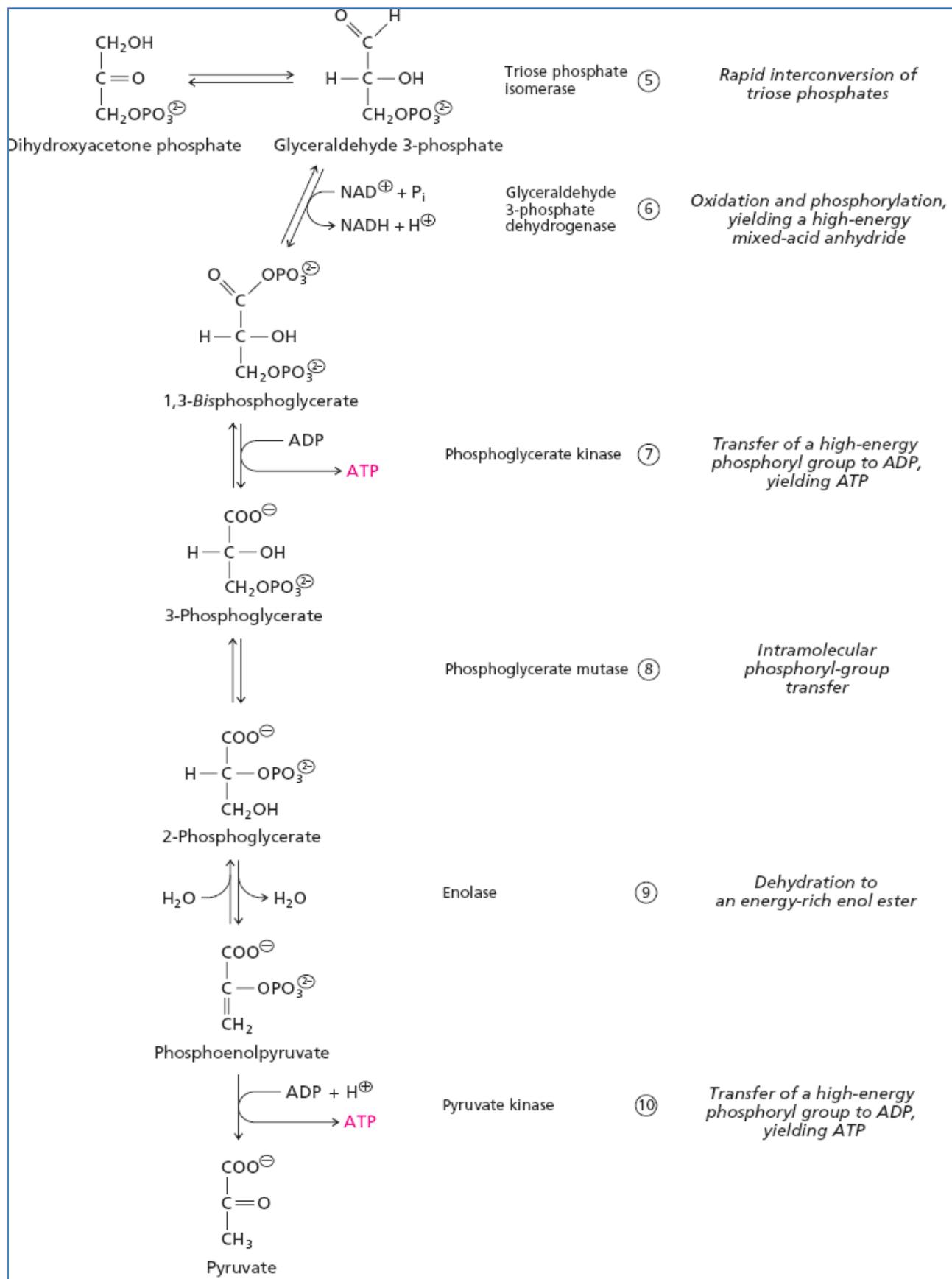
- تحلل السكر Glycolysis : استقلاب السكر إلى بيروفات.
- اصطناع السكر Gluconeogenesis : اصطناع الجلوكوز من مشتقات غير سكرية.
- حلقة كريبس أو حمض الليمون Citric acid cycle.
- اصطناع الغليكوجين وتحلله.
- مسلك السكاكر الخماسية أو ما يسمى البننوز فوسفات.

تحلل السكر Glycolysis

Embden–Meyerhof–Parnas pathway (EMP)

تحلل السكر هو مسار استقلابي يتم ضمن الهيولى يحول الجلوكوز $C_6H_{12}O_6$ إلى البيروفات ثلاثي الكربون $CH_3COCOOH$ وإن الطاقة الحرة التي تصدر في هذه العملية تستخدم لتشكيل جزيئات عالية الطاقة (ATP).

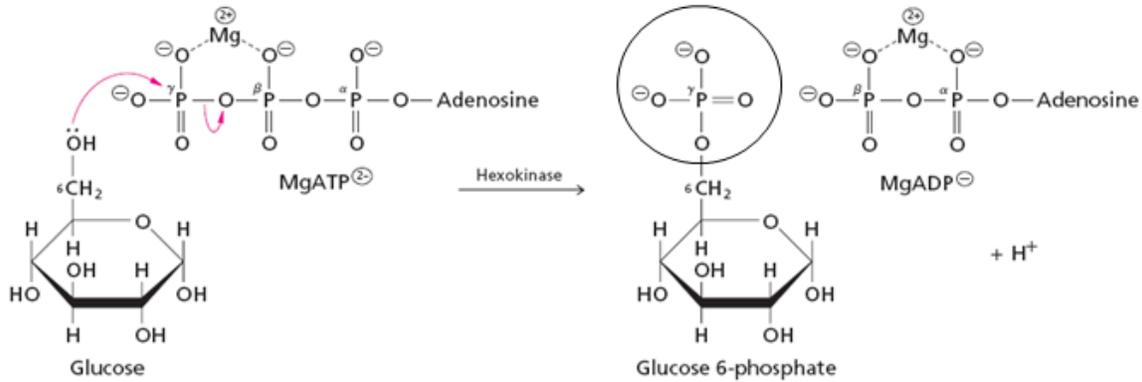




مراحل تحلل السكر:

الخطوة الأولى في تحلل السكر هي فسفرة الجلوكوز من قبل عائلة من الإنزيمات تسمى الهكسوكيناز لينتج جلوكوز 6-فوسفات (G6P).

هذا التفاعل غير عكوس وهو يستهلك ATP ويدخل المغنزيوم كوسيط، بالإضافة إلى ذلك فإنه يمنع السكر من التسرب خارج الخلية بعد فسفرته (الخلية لا تحتوي نواقل لـ G6P).



ملاحظة هامة

يعتبر الجلوكوز 6-فوسفات ملتقى سبيل تحلل السكر، تصنيع الغليكوجين، سبيل البنتوز فوسفات.

لكن ما الفرق بين الهكسوكيناز و الجلوكوكيناز ؟

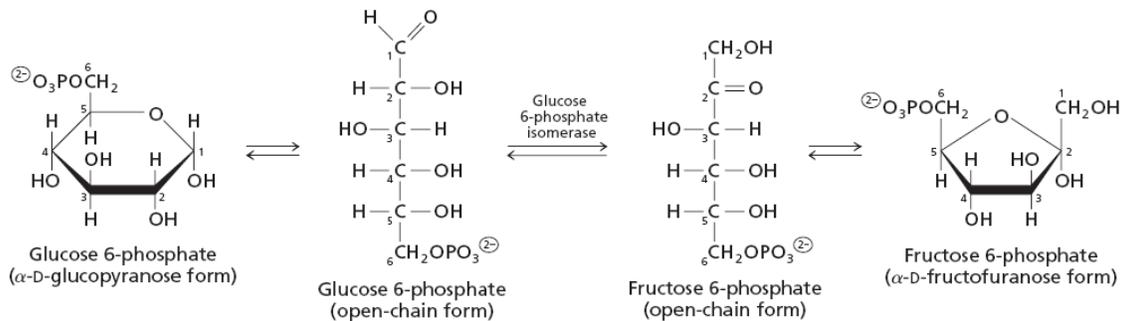
كلاهما يستطيعان فسفرة الجلوكوز لكن :

- يتنشط الهكسوكيناز بنتاج التفاعل (الجلوكوز-6 فوسفات)، في حين لا يحدث ذلك مع الجلوكوكيناز.
- الهكسوكيناز يفسر عدة مركبات سكرية سداسية مثل الجلوكوز والفركتوز والمانوز، أما غلكوزكيناز نوعي للجلوكوز.
- يمتلك غلكوكيناز قيمة Km أعلى من الهكسوكيناز، بمعنى آخر لا يعمل الجلوكوكيناز إلا في ظل تراكيز جلوكوز داخل خلوية مرتفعة، أما بالتراكيز المنخفضة يعمل الهكسوكيناز فقط.
- يتواجد الهكسوكيناز في جميع الخلايا، في حين يتواجد غلكوكيناز في الكبد وخلايا بيتا في البنكرياس.
- الهكسوكيناز ثلاثة نظائر تختلف بحساسيتها للجلوكوز أما الغوكوكيناز نوع واحد فقط.

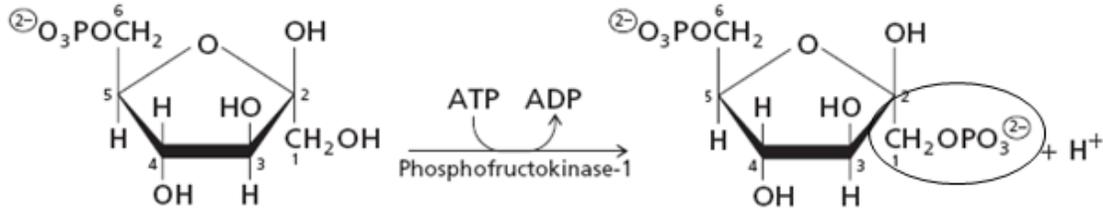
- هكسوكيناز يتثبط بالغلوكوز-6 فوسفات المتشكل داخل الخلايا، هذا يعني أن مستويات الغلوكوز-6 فوسفات أصبحت مرتفعة ضمن الخلية ولا يوجد طلب على الطاقة لذا يجب إيقاف فسفرة المزيد من الغلوكوز (لا نحتاج للمزيد من الطاقة فلا يوجد داعي لعملية تحلل السكر).
 - أما غلوكوكيناز يعمل في ظل تراكيز غلوكوز مرتفعة فقط ولا يتثبط بالغلوكوز-6 فوسفات المتشكل، هذا لصالح تخزين الغلوكوز وتكوين جزيئات الغليكوجين في الكبد (هنا يتفسر الغلوكوز عند ارتفاع كميته داخل الخلية من أجل تركيب الغليكوجين منه).
 - يفعل الانسولين إنزيم غلوكوكيناز الكبدي من أجل تصنيع الغليكوجين وخفض سكر الدم.
 - أما في البنكرياس يعمل غلوكوكيناز كحساس للغلوكوز، أي يحدد العتبة التي يفرز عندها الأنسولين ويحرض إفرازه لأن عمل الغلوكوكيناز يعني وجود كميات كبيرة من الغلوكوز في الدم وبالتالي في البنكرياس، ونحن بحاجة لإفراز الأنسولين.
- حيث يدخل الغلوكوز لداخل خلايا بيتا عبر ناقل GLUT2 ويفسر من قبل غلوكوكيناز "عندما تصبح كميات الغلوكوز كبيرة"، ويدخل في تفاعلات استقلابية تؤدي لزيادة كمية ATP وهذا يحرض الحويصلات الحاوية على الأنسولين على إفراغ محتوياتها في الدوران لتخفيض سكر الدم، أما نوع هكسوكيناز يتثبط بزيادة كمية غلوكوز فوسفات داخل الخلايا ولن يساهم في إفراز الأنسولين.

أي بشكل عام، الهكسوكيناز لصالح تحلل السكر وإنتاج الطاقة، أما الغلوكوكيناز لصالح تصنيع الغليكوجين وإفراز الأنسولين.

الخطوة الثانية يتم تحول الغلوكوز-6 فوسفات (G6P) (الدوز) إلى فركتوز-6 فوسفات (F6P) (كيتوز) عن طريق إنزيم غلوكوز فوسفات إيزوميراز (إيزوميراز يحول الكيتوني إلى ألدهيدي والعكس).



الخطوة الثالثة تتم فسفرة الفركتوز-6 فوسفات على الموقع 1 لتشكيل فركتوز 1-6 ثنائي الفوسفات وذلك بتوسط إنزيم فسفوفركتوكيناز-1 هذا التفاعل غير عكوس وهو يستهلك ATP .

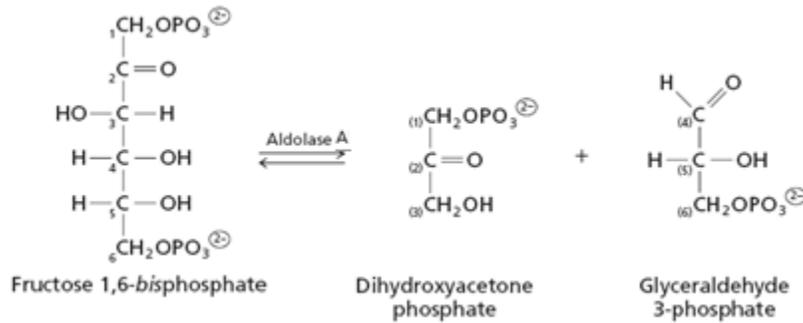


يعد هذا الإنزيم أهم إنزيم محدد للتفاعل، حيث يتنشط بزيادة تراكيز ATP/AMP، حيث أن زيادة هذه النسبة تعني أن هناك وفراً من الطاقة ولا داعي لاستمرار تحلل السكر، كما أنه يتنشط بزيادة السترات والتي تتشكل ضمن حلقة كريبس (هذا يعني توافر لبنات الاصطناع الحيوي بكثرة ولا داعي لتشكيل المزيد).

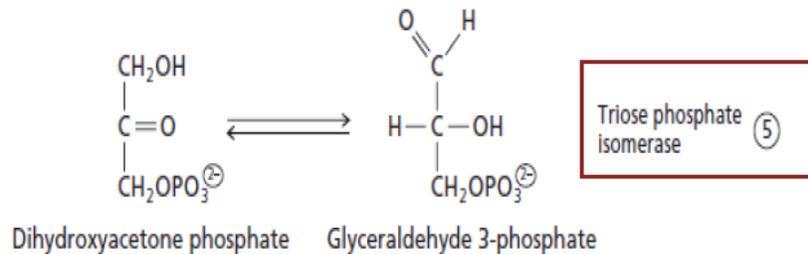
لماذا يعتبر إنزيم فسفوفركتوكيناز هو أهم إنزيم محدد للمعدل وليس الهكسوكيناز أو الغلوكوكيناز؟

الهكسوكيناز أو الغلوكوكيناز يفسران الغلوكوز ليس فقط من أجل تحلل السكر، وإنما ممكن من أجل تصنيع الغليكوجين أو من أجل أن يدخل الغلوكوز في سبيل البنتوز فوسفات، أما فسفوفركتوكيناز فهو خاص من أجل تحلل السكر فقط، لذلك كان فسفوفركتوكيناز هو المحدد للتفاعل بشكل أكبر من الهكسوكيناز.

الخطوة الرابعة يتم شطر الفركتوز 1-6 ثنائي الفوسفات بواسطة الألدولاز A إلى جزئي سكر ثلاثي: فوسفات ثنائي هيدروكسي أسيتون (كيتوز)، وجليسير ألدهيد 3-فوسفات (ألدوز).

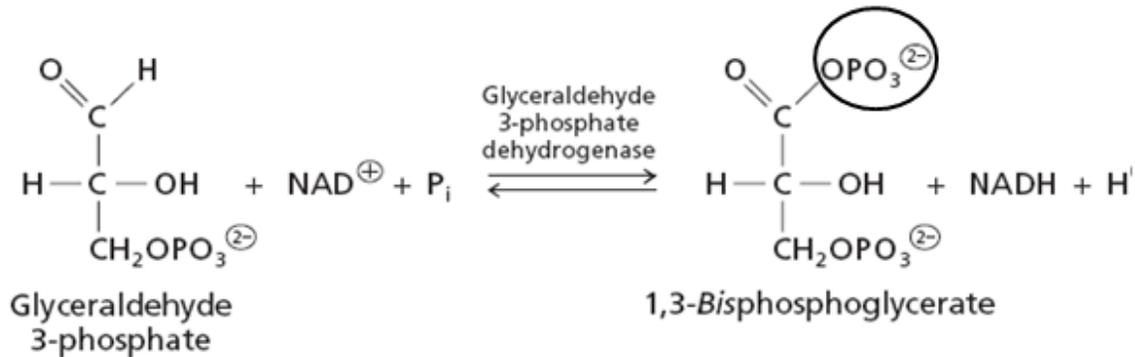


الخطوة الخامسة يتحول ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات إلى جليسير ألدهيد 3-فوسفات عبر إنزيم تريوز فوسفات إيزوميراز.

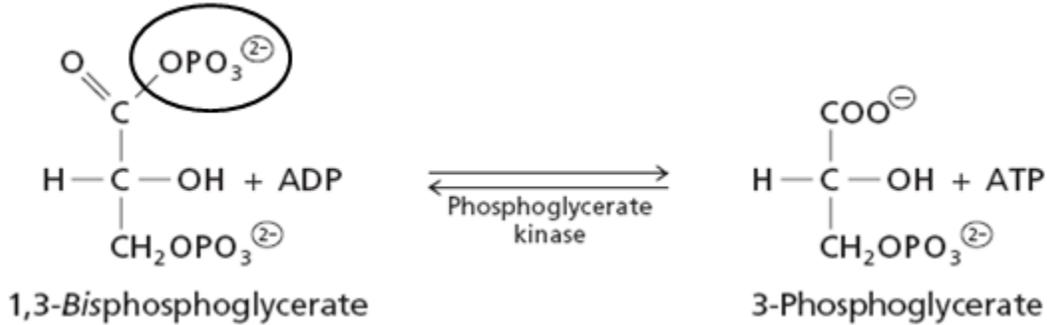


(يمكن أن يرجع ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات إلى الغليسيرول 3-فوسفات الذي يستخدم في اصطناع ثلاثيات الغليسيريد، وهذا يشكل تقاطع بين تحلل السكر وتصنيع ثلاثيات الغليسيريد).

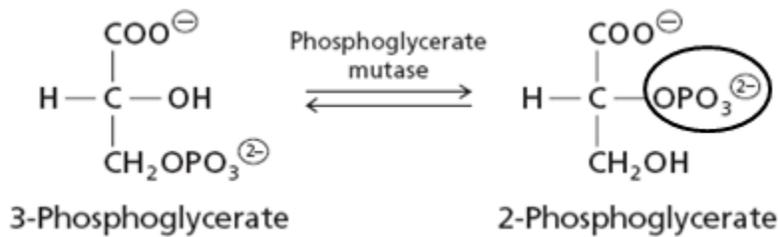
الخطوة السادسة تتأكسد مجموعات الأدهيد لجزيئات السكر الثلاثي ويضاف إليها الفوسفات غير العضوي بفعل إنزيم غليسيرألدهيد 3-فوسفات دي هيدروجيناز، منتجاً (1،3)-غليسيرات ثنائي الفوسفات، ويتحول NAD إلى NADH+H لكل جزيء سكر ثلاثي (فسفرة وأكسدة).



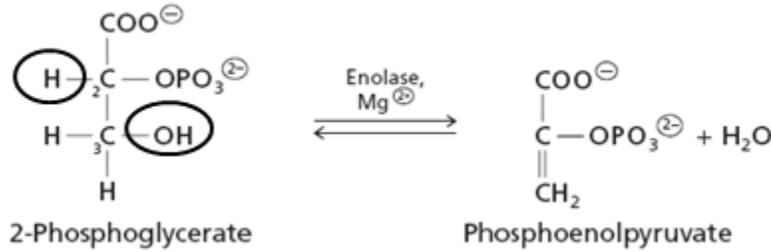
الخطوة السابعة يتم نزع الفوسفات حيث يتحول (1،3)-غليسيرات ثنائي الفوسفات إلى 3-فسفو غليسيرات بفعل إنزيم فسفو غليسيرات كيناز ويتشكل جزيء ATP. "سمي الإنزيم بهذا الاسم نسبة للتفاعل العكوس"



الخطوة الثامنة يعاد ترتيب جزيء 3-فسفو غليسيرات ليتحول إلى 2-فسفو غليسيرات عبر إنزيم فسفو غليسيرات موتاز (إنزيم موتاز مهمته نقل مجموعات الفوسفات ضمن نفس الجزيء).

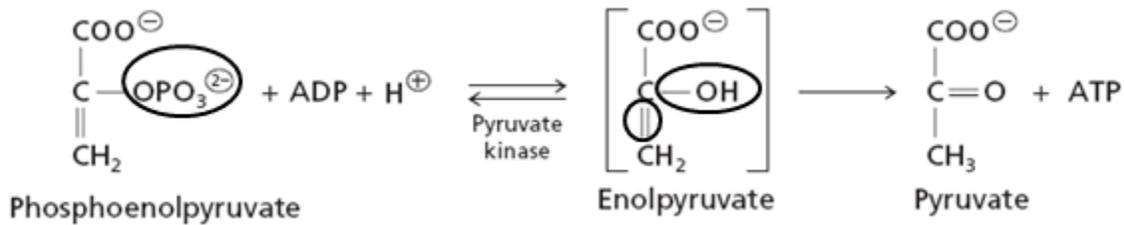


الخطوة التاسعة يتحول 2-فسفو غليسيرات إلى مركب عالي الطاقة فسفو إينول بيروفات بنزع جزيئة ماء عبر إنزيم إينولاز وبمساعدة المغنزيوم.



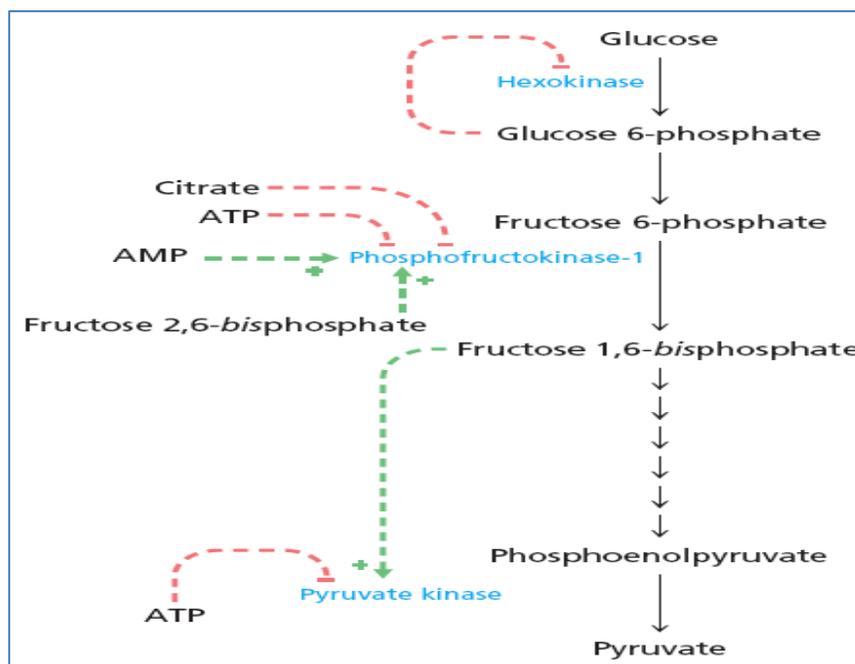
الخطوة العاشرة يتم نزع الفوسفات حيث يتحول فسفو إينول بيروفات إلى البيروفات بفعل إنزيم بيروفات كيناز ويتشكل جزيء ATP، وهو تفاعل غير عكوس، وهو ثالث تفاعل منظم لعملية تحلل السكر، ويتنشط بزيادة الـ ATP ويخضع لتنظيم مجموعة من الهرمونات، ويمر هذا التفاعل بمرحلة وسطية (تشكل مركب غير ثابت إينول بيروفات).

لماذا سمي الإنزيم بيروفات كيناز وليس فسفوإينول بيروفات فسفاتاز؟!



ملاحظات حول تحلل السكر

- نلخص الخطوات بتحول الجلوكوز إلى فركتوز 1-6- ثنائي الفوسفات ثم ينشطر إلى جزيئتي غليسر أدهيد 3- فوسفات والتي تعطي كل منها بالنهاية جزيئة بيروفات.
- جميع التفاعلات عكوسة عدا التفاعل الأول والثالث والعاشر.
- هذه التفاعلات تتم ضمن هيولى الخلية ولا تحتاج للأوكسجين، وتتم ضمن جميع الخلايا.
- مرحلة السكاكر السادسة هي مرحلة مستهلكة للطاقة، اما مرحلة السكاكر الثلاثية هي مرحلة منتجة للطاقة.
- الإنزيمات المحددة للمعدل هي هكسوكيناز، فسفوفركتوكيناز، بيروفات كيناز وهي تتنقل أو تنتنط بناءً على كمية ATP ضمن الخلية، بالإضافة لأفعال هرمونات الأنسولين والجلوكاكون عليها، حيث أن الجلوكاكون لصالح تثبيطها وتثبيط تحلل السكر (لصالح رفع سكر الدم)، أما الأنسولين لصالح تحفيزها وتحفيز تحلل السكر (لصالح خفض سكر الدم).



ملخص تفاعلات تحلل السكر مع الميزان الطاقي

Table 11.1 The reactions and enzymes of glycolysis

1. Glucose + ATP \longrightarrow Glucose 6-phosphate + ADP + H [⊕]	Hexokinase, glucokinase
2. Glucose 6-phosphate \rightleftharpoons Fructose 6-phosphate	Glucose-6-phosphate isomerase
3. Fructose 6-phosphate + ATP \longrightarrow Fructose 1,6-bisphosphate + ADP + H [⊕]	Phosphofructokinase-1
4. Fructose 1,6-bisphosphate \rightleftharpoons Dihydroxyacetone phosphate + Glyceraldehyde 3-phosphate	Aldolase
5. Dihydroxyacetone phosphate \rightleftharpoons Glyceraldehyde 3-phosphate	Triose phosphate isomerase
6. Glyceraldehyde 3-phosphate + NAD [⊕] + P _i \rightleftharpoons 1,3-Bisphosphoglycerate + NADH + H [⊕]	Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
7. 1,3-Bisphosphoglycerate + ADP \rightleftharpoons 3-Phosphoglycerate + ATP	Phosphoglycerate kinase
8. 3-Phosphoglycerate \rightleftharpoons 2-Phosphoglycerate	Phosphoglycerate mutase
9. 2-Phosphoglycerate \rightleftharpoons Phosphoenolpyruvate + H ₂ O	Enolase
10. Phosphoenolpyruvate + ADP + H [⊕] \longrightarrow Pyruvate + ATP	Pyruvate kinase

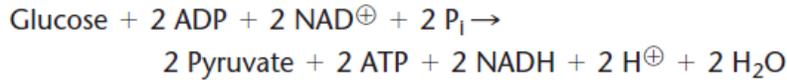
- التفاعلين 1 و 3 استهلكنا جزيئين ATP .
- التفاعلين 7 و 10 تم كسب جزيئين ATP وبما أن كل جزيئة غلوكوز تعطي جزيئي غليسرالدهيد 3-فوسفات أي نكون كسبنا 4 جزيئة ATP.
- التفاعل رقم 6 كسبنا منه جزيئة NADH والتي تعطينا فيما بعد 3 من ATP، وهكذا يكون الكسب الكلي لجزيئة الغلوكوز في هذا التفاعل 6 من ATP (جزيئي غليسرالدهيد 3-فوسفات).

"نتم إرجاع (NADH) في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا خلال السلسلة التنفسية لتتشكل 3 روابط فوسفات عالية الطاقة لكل جزيء NADH وذلك بتحويل ADP إلى ATP بعملية الفسفرة التأكسدية.

إذن :

$$(- 2 \text{ ATP}) + (+4 \text{ ATP}) + (+ 6 \text{ ATP}) = 8 \text{ ATP}$$

بالمحصلة يكون المكسب من عملية تحلل السكر 8 جزيئات ATP وملخص العملية هو كالتالي:



لذلك فتراكم ATP ضمن الخلية يعني تثبيط لعملية تحلل السكر نتيجة وفر الطاقة.

عوز البيروفات كيناز:

تعتمد الكريات الحمر في الحصول على الطاقة على تحلل السكر فقط، حيث أنها لا تحوي على ميثاكوندريا، وإن عوز إنزيم البيروفات كيناز يؤدي لنقص في تحلل السكر وبالتالي نقص إنتاج الطاقة، هذا يؤدي لتغير في شكل الكرية وتحطيمها في الطحال، مما يؤدي لحالة فقر دم انحلاي، ويعتبر هذا العوز ثاني أشيع مسبب لفقر الدم الانحلاي أنزيمي المنشأ (بعد عوز إنزيم G6PD).

استقلاب الفركتوز

يتواجد الفركتوز بكثرة خاصة في السكروز (غلوكوز + فركتوز)، وفي الفواكه ويسمى سكر الفواكه كما يتواجد بكثرة في العسل، ويستخدم لتحلية المياه الغازية حيث أنه أكثر حلاوة من الغلوكوز.

➤ لا يحفز ارتفاع الفركتوز إفراز الأنسولين.

➤ لا يحتاج الفركتوز إلى الأنسولين لدخول الخلايا الشحمية أو العضلية عكس الغلوكوز.

يتم استقلابه في الكبد وبدرجة أقل في الكلية حيث يعمل إنزيم فركتوكيناز على فسفرة الفركتوز إلى فركتوز 1-فوسفات.

➤ بعض الفركتوز وبشكل قليل يتم فسفرته من قبل هكسوكيناز لتشكيل فركتوز 6 فوسفات، لكن ألفة هذا الإنزيم منخفضة للفركتوز ولن يفسره إلا إذا كان الفركتوز بتركيز عالية عكس الغلوكوز.

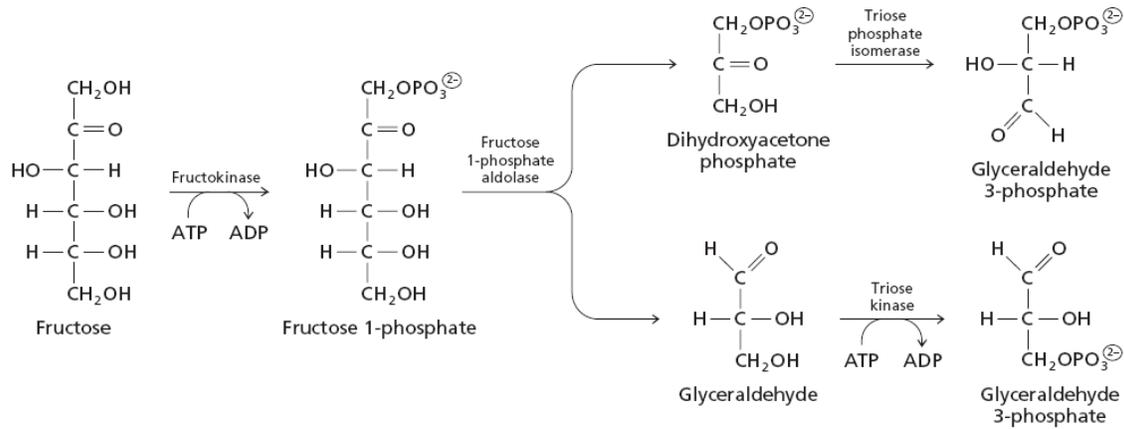
يخضع الفركتوز 1-فوسفات إلى عملية شطر بواسطة إنزيم الفركتوز 1-فوسفات ألدولاز B ليتحول إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات (DHAP) وجليسر ألدهيد.

➤ ألدولاز B يشطر الفركتوز 1-فوسفات أما ألدولاز A يشطر الفركتوز 1-6 ثنائي فوسفات.

يتحول ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات إلى غليسير ألدهيد 3-فوسفات عبر إنزيم تريوز فوسفات إيزوميراز.

الجليسرألدهيد المنتج من جهته يتحول إلى جليسرألدهيد 3-فوسفات عن طريق إنزيم تريوزكيناز.

يتابع جليسرألدهيد 3-فوسفات نفس الخطوات المتبقية ضمن طريق تحلل الجلوكوز.



ملاحظات حول الفركتوز وتحلله

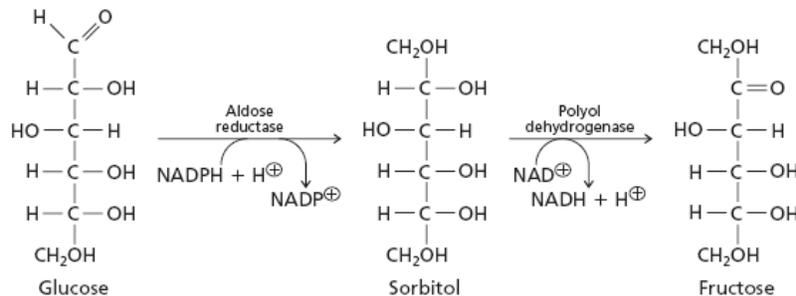
- نكسب من تحلل الفركتوز 2 جزيئة ATP و 2 جزيئة NADH بشكل مماثل لتحلل الجلوكوز، أي بمعنى آخر الطاقة الناتجة عن الفركتوز هي مماثلة للجلوكوز.
- هنا لا يوجد إنزيم فسفوفركتوكيناز، لذ يكون فقط إنزيم بيروفات كيناز هو المحدد للمعدل، وإن سبيل استقلاب الفركتوز وتحلله يكون أسرع لتجاوزه إنزيم فسفوفركتوكيناز الذي يخضع لمراقبة دقيقة.
- ممكن أن يفضل في أغذية الريجيم ولمرضى السكري كونه يمتلك طعماً أكثر حلاوة من السكر "سكر المائدة" لذلك نصل إلى الحلاوة المطلوبة بأقل عدد من الحبيبات.

بعض الأنسجة تصطنع الفركتوز بدءاً من الجلوكوز، لكن ما هي الآلية؟

حدث ذلك في العديد من الأنسجة مثل الشبكية وعدسة العين، الكبد، الكلية، الكريات الحمر، المبيض والحويصلات المنوية. نستفيد من ذلك مثلاً في السائل المنوي لتوفير الفركتوز المغذي الرئيسي للنطاف.

يتم إرجاع الجلوكوز إلى سوربيتول عبر إنزيم ألدوز ريدكتاز وبترافق ذلك استهلاك جزيئة NADPH، ثم يتأكسد السوربيتول إلى فركتوز عبر إنزيم سوربيتول دي هيدروجيناز (بولي أول دي هيدروجيناز) وبترافق ذلك تشكل جزيئة NADH.

▼ Production of sorbitol from glucose.



لكن كما تكلمنا سابقاً فإن ارتفاع الجلوكوز بشكل كبير في الدم، يزيد مستوياته داخل الخلايا التي لا تخضع لعمل الأنسولين مثل عدسة العين، وإن ارتفاع تراكيز الجلوكوز تؤدي لزيادة تحوله للسوربيتول عبر هذا المسلك، ونتيجة قلة نشاط إنزيم سوربيتول دي هيدروجيناز مقارنة بإنزيم ألدوز ريدكتاز يتراكم السوربيتول دون تحوله للفركتوز، وبما أن السوربيتول لا ينتشر خارج الخلايا فهذا يولد شدة تناضحية وسحب للماء وأذية للخلايا، كما أنه يساهم في استهلاك جزيئات NADPH وبالتالي تناقص مستويات الغلوتاتيون المرجع كما سنشاهد لاحقاً، كل هذا يؤدي إلى تطور مرض الساد Cataract أو أذيات كلوية أو أذيات عصبية.

(زيادة تشكل السوربيتول هي إحدى آليات اختلالات مرض السكري).

استقلاب الغالاكتوز

يتواجد الغالاكتوز ضمن سكر الحليب لذا هو مكون أساسي ضمن حليب الثدي.

يتم فسفرة الغالاكتوز عبر غالاكتوكيناز إلى غالاكتوز 1-فوسفات، والذي يتحول لاحقاً إلى جلوكوز 1-فوسفات بمساعدة جزيء UDP-Glucose.

يتحول جلوكوز 1-فوسفات إلى جلوكوز 6-فوسفات بفعل إنزيم فوسفوجلوكوز موتاز.

يتابع الجلوكوز 6-فوسفات مسار تحلله الطبيعي.

➤ نكسب من تحلل الغالاكتوز 2 جزيئة ATP و 2 جزيئة NADH بشكل مماثل لتحلل الجلوكوز.

استقلاب المانوز

يتواجد المانوز في الطعام ضمن بروتينات سكرية أو عديدات سكاريد.

يتحول المانوز إلى مانوز 6-فوسفات عبر إنزيم هكسوكيناز، ومن ثم يتحول إلى فركتوز 6-فوسفات عبر إنزيم فسفومانوز إيزوميراز «بشكل مشابه لسبيل الجلوكوز».

يتفسر فركتوز 6-فوسفات عبر إنزيم فسفوفركتوكيناز إلى فركتوز 1-6 ثنائي الفوسفات ونتابع نفس الخطوات السابقة.

