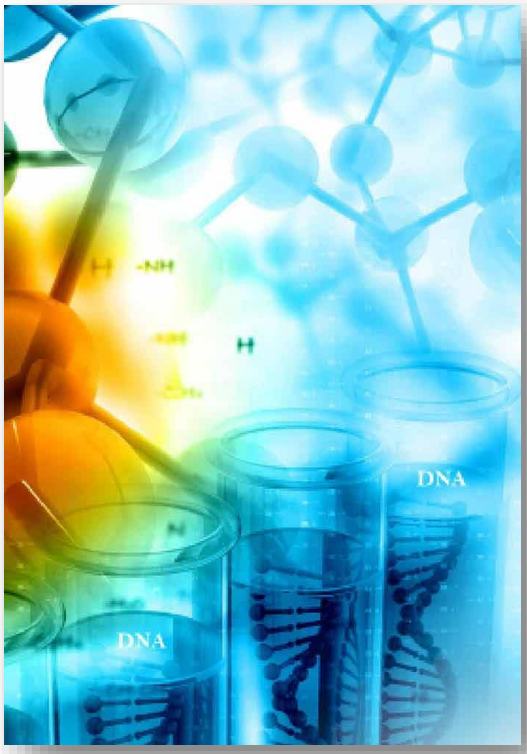
جامعة حماه – كلية الصيدلة

السنة الثانية

الفصل الثاني



الكيمياء الحيوية (١)

BIOCHEMISTRY (1)

المحاضرة الثامنة

د. أسامة مخزوم

اصطناع الغليكوجين وتحلله

إن وجود مصدر ثابت لسكر الدم هو أحد المتطلبات الأساسية للحياة لدى الإنسان.

لسكر الدم ثلاثة مصادر: الغذاء، تدرك الغليكوجين، واستحداث السكر.

الوارد الغذائي لا يمكن الاعتماد عليه كمصدر دائم للسكر، في حين إن استحداث السكر هو مصدر ثابت لكنه بطيء وقد لا يتناسب مع الاستجابة السريعة لمعاكسة هبوط السكر، لذا طور الجسم آلية لاختزان الغلوكوز وهي الغليكوجين تؤمن حاجة الجسم من الغلوكوز بشكل سريع وثابت.

إذن الغليكوجين هو الشكل المختزن للغلوكوز لدى الإنسان حيث يستخدم في مراقبة مستويات سكر الدم إما عبر اصطناع الغليكوجين أو عبر تحلله.

يصطنع الغليكوجين في الكبد والعضلات بشكل أساسي، حيث يشكل ٥-٨% من كتلة الكبد و ١-٣% من كتلة العضلات، ويتوزع حوالي ٨٠% في العضلات و ٢٠% بالكبد، وتتواجد أنزيماته في الهيولى.

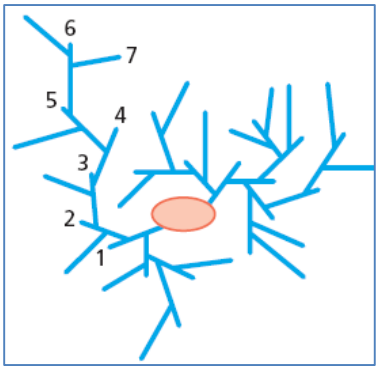
يتواجد الغليكوجين على شكل جزيء مترسب عالي الوزن الجزيئي، يمكن من اختزان كميات كبيرة من الغلوكوز دون تبدل واضح في الضغط الحلولي داخل الخلايا، (وإلا كان سيسحب الماء لداخل الخلايا).

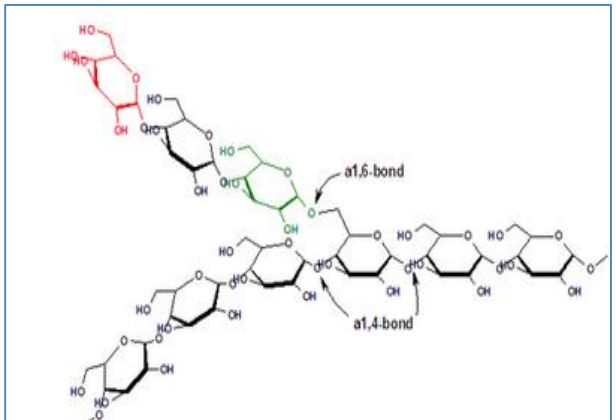
عند تناول وجبة غنية بالسكريات، يتم اصطناع الغليكوجين منها ضمن الكبد والعضلات وتخزينها، أما في حال الوصول لدرجة الإشباع بالغليكوجين، يتم تحول الغلوكوز الإضافي إلى حموض دسمة.

أما في حال الصيام فإن الكبد يحلل الغليكوجين لضبط مستويات سكر الدم أولاً وتأمين حاجة الخلايا من الطاقة ثانياً وخاصة الدماغ، وبعد حوالي ١٨ ساعة يشارف غليكوجين الكبد على النضوب، ويبحث الجسم عن مصادر أخرى للطاقة مثل الحموض الدسمة.

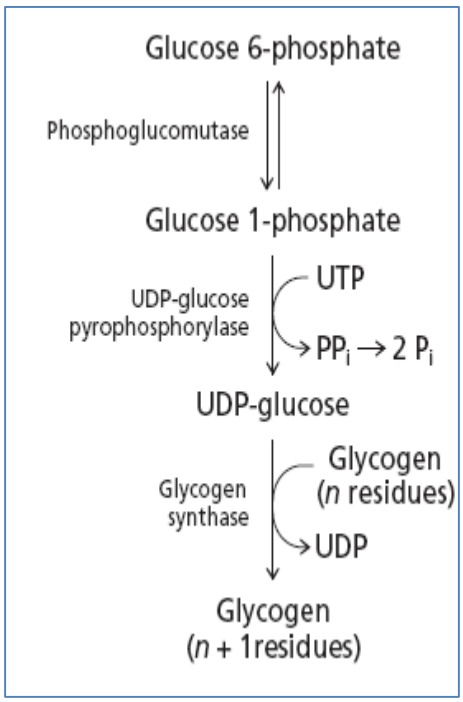
أما غليكوجين العضلات فهو يستخدم لحاجة العضلات فقط وتأمين الطاقة فيها، أي لخدمة نفسها، وليس كما غليكوجين الكبد مسخر لخدمة الجسم بأكمله.

الغليكوجين بوليمر متعدد الوحدات، يشكل الغلوكوز وحدة البناء الأساسية في هذا الجزيء وترتبط كل وحدة غلوكوز مع الوحدة التي تليها بروابط من نوع α (1,4)، في حين تتكون التفرعات من روابط α (1,6) وتكون التفرعات عند كل ٨-١٢ جزيئة غلوكوز.

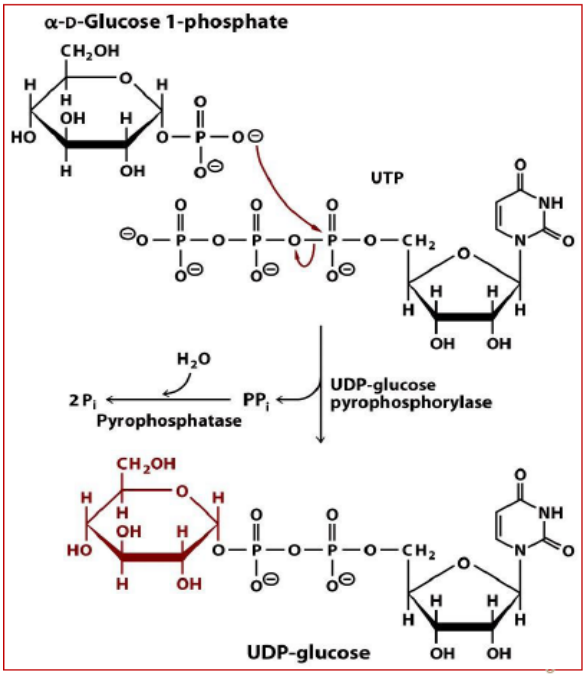




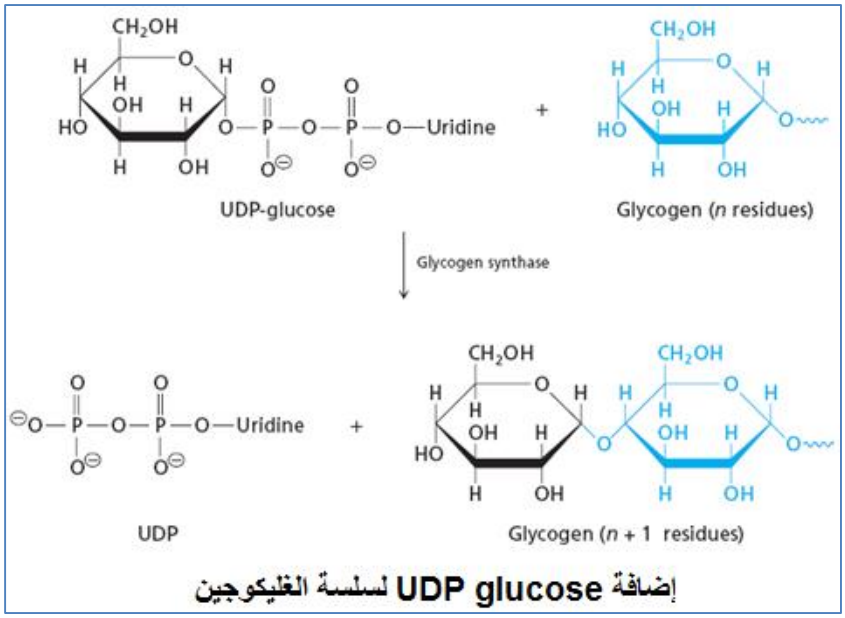
اصطناع الغليكوجين Glycogenesis



- بالبدء يفسفر الغلوكوز إلى غلوكوز ٦-فوسفات بإنزيم غلوكوكيناز.
- يتم تحويل الغلوكوز ٦-فوسفات إلى غلوكوز ١-فوسفات عبر إنزيم فسفوغلوكوموتاز Phosphoglucomutase.
- الآن يجب تفعيل ذرة الغلوكوز ويتم ذلك بمساعدة جزيء UTP (يوريديل تري فوسفات)، حيث يرتبط UMP (يوريديل أحادي فوسفات) مع ذرة الفوسفات على جزيء الغلوكوز لتشكيل UDP-glucose مع تحرير بيروفوسفات "ثنائي فوسفات" (PPi).
- الآن أصبح الغلوكوز جاهزا لإضافته لجزيء الغليكوجين المتشكل مسبقاً حيث يتدخل إنزيم غليكوجين سنتاز Glycogen Synthase والذي يضيف UDP-glucose إلى سلسلة الغليكوجين التي تكون في طور النمو برباط α (1,4) مع تحرر UDP.



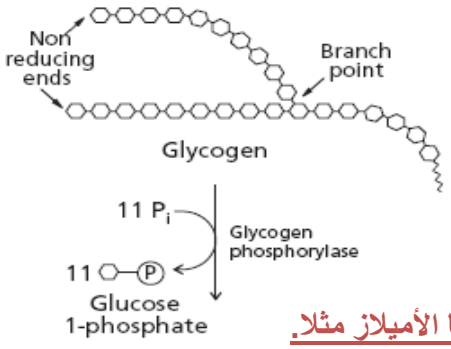
تشكيل UDP glucose



إضافة UDP glucose لسلسة الغليكوجين

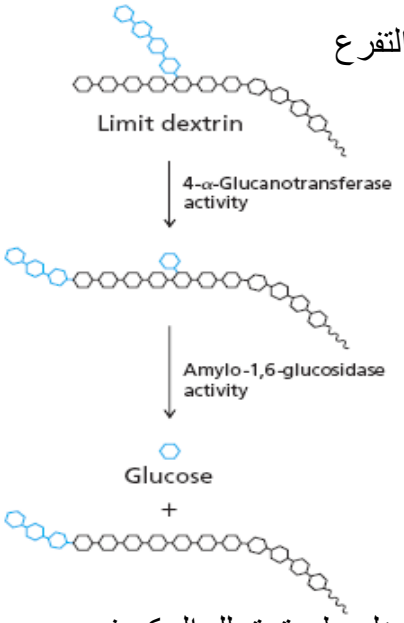
- من أجل تشكيل التفرع يأتي إنزيم محدث التفرع branching enzyme بنقل سلسلة من جزيئات الغلوكوز لربطها بأقرب سلسلة برابطة α (1,6) ليشكل نقطة تفرع.

تحلل الغليكوجين Glycogenolysis

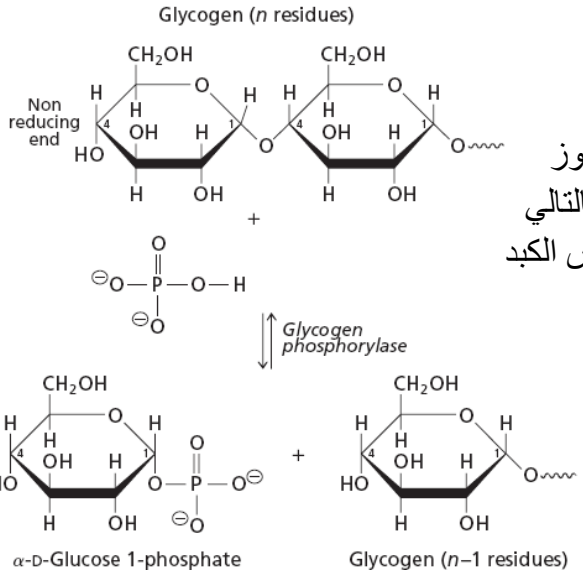


- كما ذكرنا تحلل غليكوجين الكبد لتغذية كامل الجسم، أما غليكوجين العضلات لأجل تغذيتها فقط.
- يبدأ تحلل الغليكوجين بفعل إنزيم غليكوجين فسفوريلاز فتنتج عن ذلك جزيئات غلوكوز ١-فوسفات حرة.

تذكرة: الفوسفوريلاز سمي بهذا الاسم بسبب استخدام حمض الفوسفور لتحطيم الرابطة بين جزيئات الغلوكوز، وليس عبر حلمهة وإضافة الماء كما الأميلاز مثلا.



- يستمر عمل غليكوجين فسفوريلاز حتى قبل ٤ جزيئات غلوكوز من نقطة التفرع ثم يقف (يسمى الجزيء عندها دكسترين أي دون إزالة نقط التفرع).
- يتدخل هنا إنزيم Glucan transferase الذي ينقل ٣ جزيئات من منطقة التفرع ليربطهم مع السلسلة المستقيمة، وهكذا يبقى جزيء واحد في منطقة التفرع يرتبط مع السلسلة المستقيمة برابطة α (1,6).
- يأتي دور إنزيم Amyl- 1,6-glucosidase الذي يحرر الغلوكوز الوحيد في نقطة التفرع عبر إضافة جزيئة ماء "حلمهة"، وهكذا يتبقى لدينا فقط سلسلة مستقيمة، ليتابع غليكوجين فسفوريلاز عمله وهكذا.
- بالنسبة لجزيئات غلوكوز ١-فوسفات فإنها تتحول لـ غلوكوز ٦-فوسفات عبر إنزيم فسفوغلوكوموتاز Phosphoglucomutase الذي ممكن أن يدخل بطريق تحلل السكر في العضلات أو يتم نزع الفوسفات منه في الكبد عبر إنزيم غلوكوز ٦ فوسفاتاز ويخرج خارج خلايا الكبد ليتحرر للدم وتستفيد منه بقية الأنسجة.



ملاحظات هامة:

- لا تمتلك العضلات إنزيم غلوكوز ٦-فوسفاتاز اللازم لتشكيل الغلوكوز الحر بدءاً من الغلوكوز ٦-فوسفات الناتج عن تحلل الغليكوجين، وبالتالي الغلوكوز فيها لا يستطيع الخروج خارج الخلايا العضلية على عكس الكبد الذي يملك هذا الإنزيم.

- يسمى إنزيمي (Amyl- 1,6-glucosidase + Glucan transferase) بالإنزيم مزيل التفرع Debranching enzyme.

تنظيم اصطناع الغليكوجين وتحلله

يتم ذلك تحت إشراف هرمونات الغلوكاكون والإبينفرين (أدرينالين) والأنسولين وذلك عبر التحكم بإنزيمي غليكوجين سنتاز وغليكوجين فسفوريلاز.

تذكرة: الغلوكاكون (بنكرياس) والإبينفرين (لب الكظر) تزيد مستوى سكر الدم أما الأنسولين (بنكرياس) يرفع سكر الدم، وافرازها يعتمد على مستوى سكر الدم.

بالنسبة لإنزيم غليكوجين فسفوريلاز فإنه يتواجد على شكل فعال a أو غير نشط b.

- إن فسفرة غليكوجين فسفوريلاز تحوله من الشكل b غير الفعال إلى الشكل الفعال a.
- تقوم هرمونات الغلوكاكون والإبنفرين بتفعيل إنزيم أدينيل سيكلاز والذي يحول ATP إلى cAMP.
- يفعل cAMP إنزيم بروتين كيناز.
- يفسفر إنزيم بروتين كيناز بعد عدة مراحل إنزيم الغليكوجين فسفوريلاز ويحوله للشكل الفعال، وبالتالي لصالح تحلل الغليكوجين ورفع مستوى سكر الدم، لذا تتفعل هذه الهرمونات عند انخفاض مستوى سكر الدم.
- يقوم الأنسولين بمعاكسة تفعيل الغليكوجين فسفوريلاز من قبل الغلوكاكون والإبينفرين وذلك عبر تفعيل إنزيم فسفو دي إستراز الذي يخرب cAMP المتشكل بالإضافة لتفعيل إنزيم فسفوبروتين فسفاتاز الذي يزيل ذرات الفوسفات المضافة من الكيناز، وبالتالي معاكسة خطوات تفعيل الغليكوجين فسفوريلاز، وهذا لصالح خفض سكر الدم.

بالنسبة لإنزيم غليكوجين سنتاز فإنه يتواجد على شكل فعال a أو غير نشط b.

- إن فسفرة غليكوجين سنتاز تحوله إلى الشكل غير الفعال b.
- كما ذكرنا آنفاً فإن هرمونات الغلوكاكون والإبينفرين تفعل إنزيم بروتين كيناز الذي يفسفر غليكوجين سنتاز ويحوله للشكل غير الفعال، أي لصالح تثبيط اصطناع الغليكوجين وزيادة قيم سكر الدم.

- يعاكس الانسولين هذه التأثيرات عبر معاكسة تفعيل البروتين كيناز (كما ذكر آنفاً) وبالتالي معاكسة تثبيط غليكوجين سنتاز، وهذا لصالح تصنيع الغليكوجين وخفض سكر الدم.