

سبيل الهكسوز وحيد الفسفات واستقلاب الغليكوجين:

مقدمة:

يستقلب الجسم البشري السكاكر الأحادية والثنائية والمتعددة ويخترنها على شكل عديد السكاريد غليكوجين وتتميز بنية الغليكوجين بكثرة التفرعات التي تسهل عمل إنزيمات البناء والتدرك حيث تعمل تلك الإنزيمات على نقاط نهاية السلسلة (Chain end points)، كما ويسمح وجودها بازدياد حلولية المركب وبتعدد نقاط عمل تلك الإنزيمات.

تمثل السكريات مصدراً للطاقة وهي مركبات بنوية هامة داخل وخارج خلوية ، كما يمكن أن يتم تحويلها لمركبات أخرى كالأحماض الأمينية والنوية والليبيدات. يمكن للسكاكر أن تتحد بالبروتينات والليبيدات مشكلة بروتينات وليبيدات سكرية.

لا يمتلك البشر الإنزيم المفكك للرابط بين جزيئات الغلوكوز في السللوز (بيتا 1-4 غلوكوزيداز) لذلك لايشكل السللوز مصدراً غذائياً للإنسان في حين تمتلك الحيوانات العاشبة ذلك الإنزيم، مما يمكنها من الاستفادة من السللوز كمصدر غذائي.

يتصل استقلاب السكر بحلقة كريبس حيث يؤمن الأسيثيل كو-A اللازم لدورانها وفي نفس الوقت يمكن للمركب (الأسيثيل كو-A) أن يتحول لمركبات مختلفة تماماً كالحموض الأمينية والليبيدات كما سبقت الإشارة.

تحويلة الهكسوز- وحيد الفسفات Hexose Monophosphate

Shunt أو الطريق التسريبي لتحلل الغلوكوز:

للسكاكر قدرة خاصة على توليد الطاقة في تحويلة الهكسوز وحيد الفسفات (HMP)، أو طريق البنروز فسفات ، لاينتج هذا الطريق الـ ATP مباشرةً لكنه ينتج جزيئات NADPH ذات القدرة الإرجاعية، تعتمد العديد من تفاعلات الاصطناع على إرجاع الركائز ويتم التفاعل بتوسط NADPH. تؤدي تلك التحويلة الاستقلابية دوراً هاماً من خلال أكسدة السكر السداسي إلى سكر خماسي ريبوز وخروج جزيئة CO₂، يكون لهذا التحول للسكر السداسي إلى خماسي

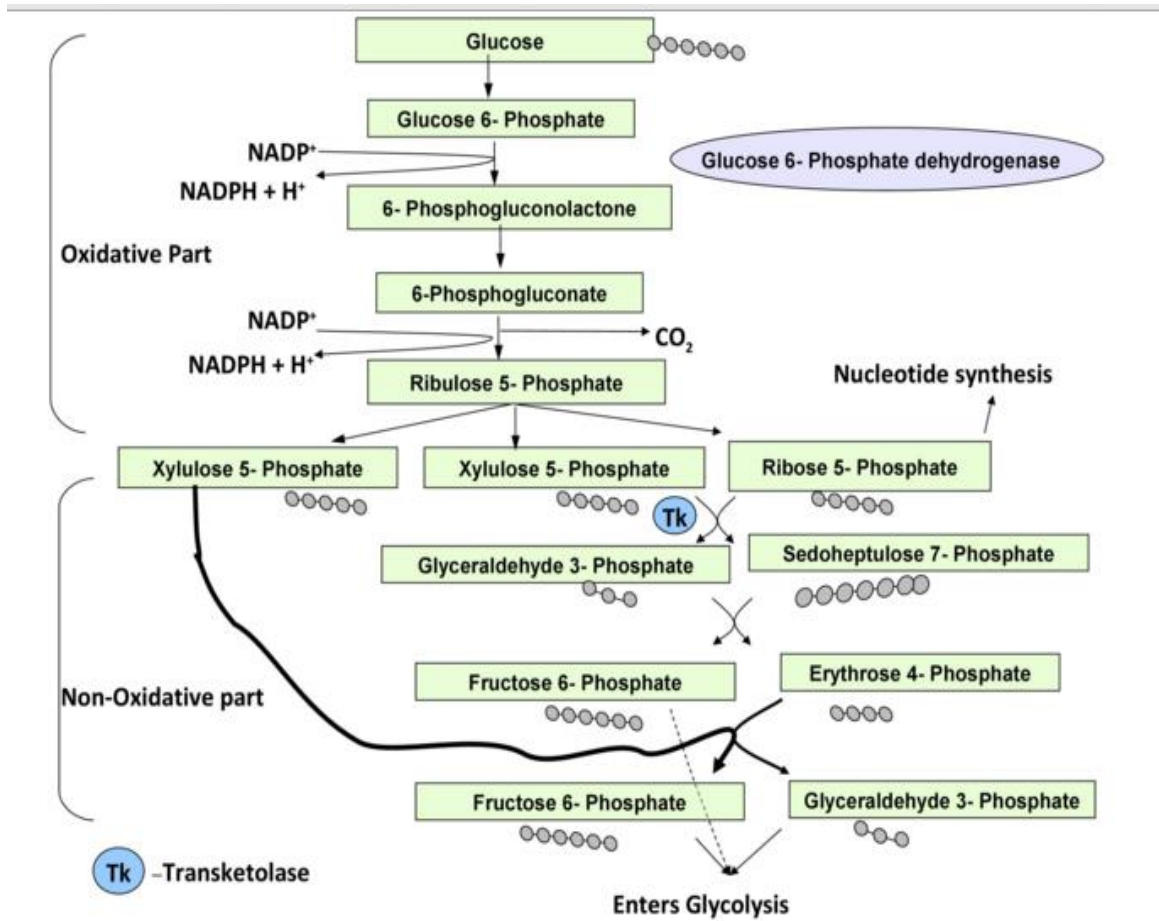
أهمية بالغة لكون جزيئة NADPH ستدخل في تركيب الـ DNA والـ RNA، وتدخل تلك الجزيئة أيضاً في تركيب الـ NADH والـ FAD والـ COA.

تدعى التفاعلات التي تؤدي لإنتاج السكر الخماسي بالتفاعلات المؤكسدة، ويمكن أيضاً لجزيئة الريبوز الناتجة كريبوز – 5 فسفات أن تتحول إلى غليسيرألدهيد -3 - فسفات وتتابع سبيل التحلل في حلقة كريبس. كما تستخدم العضوية هذه التحويلة أو هذا الطريق الاستقلابي حسب احتياجاتها لتصنيع السكاكر ب3 و4 و5 و6 و7 جزيئات كربون دون الحاجة لصرف طاقة في التفاعلات غير المؤكسدة (الشكل-1) وبالتالي تكون هذه التفاعلات عكوسة بالكامل.

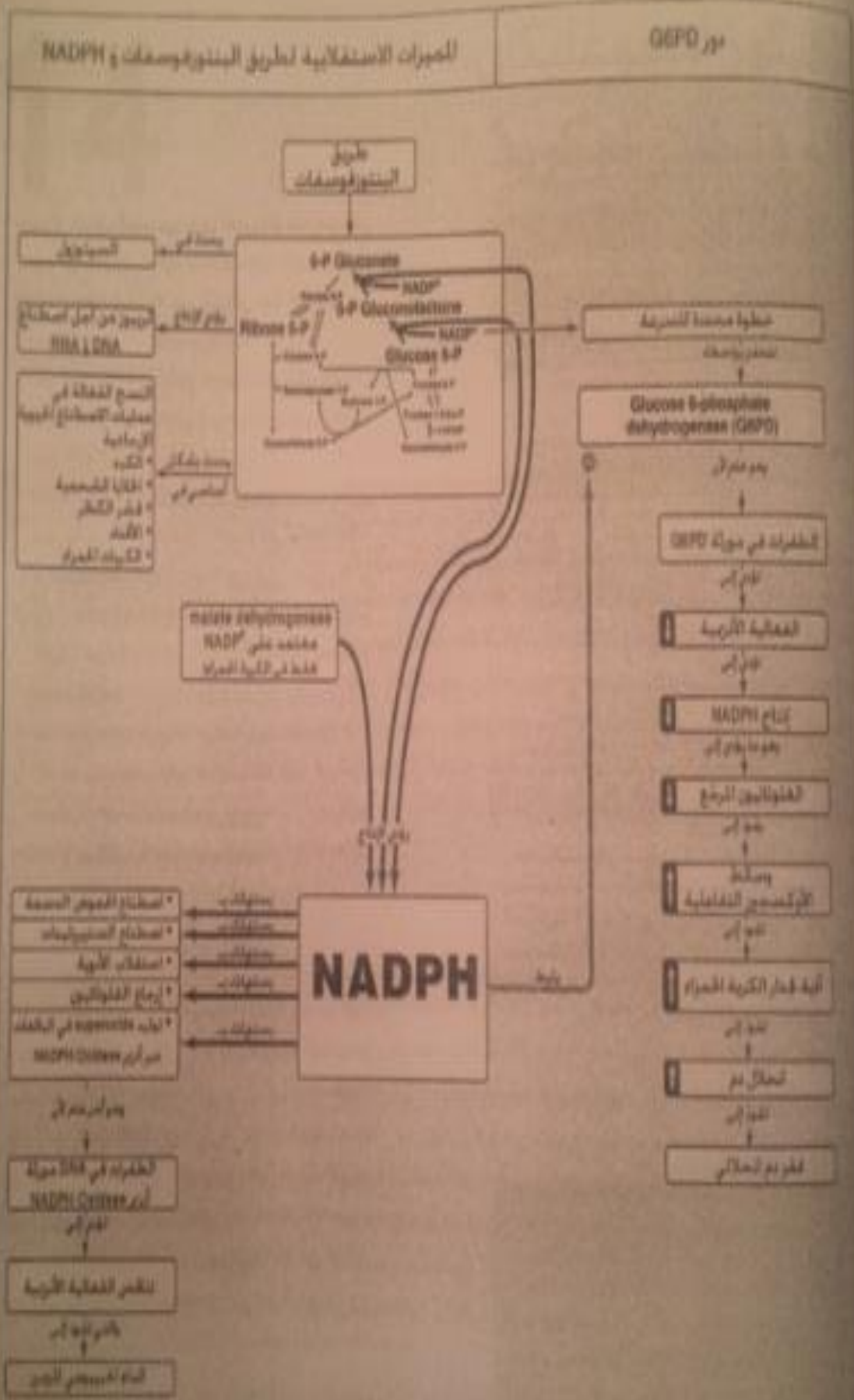
يمكن للفركتوز-6-فسفات و غليسيرألدهيد-3-فسفات دخول تفاعلات السبيل المؤدية لإنتاج الريبوز دون الحاجة لفعل G6PD وهو ما يحصل عندما تكون الحاجة للريبوز مرتفعة وللـ NADPH منخفضة كما هو الحال لدى تصنيع الـ RNA.

وتكون الحاجة للمركبين (الريبوز والـ NADPH) معا بنسب متوازنة لدى تصنيع الـ DNA، حيث تستهلك الـ NADPH الناتجة لإرجاع المركب البروتيني ثيوريدوكسين Theoredoxin الذي يعمل على إتمام أكسدة الريبوز أثناء تفاعلات إنتاج النكليوتيدات الريبية منقوصة الأوكسجين. يلخص الشكل-1 خطوات هذا السبيل الاستقلابي:

تتواجد إنزيمات تحويلة الهكسوز وحيد الفسفات في مختلف خلايا العضوية، ولها أهمية خاصة في الكريات الحمراء التي لا تحتوي متقدرات، حيث يؤمن هذا السبيل القدرة المرجعة عن طريق تأمين NADPH، ترجع هذه الجزيئة عديد ببتييد الغلوتاثيون الذي يواجه المؤكسدات (وذلك بتوسط إنزيم الغلوتاثيون بيروكسيداز من الإنزيمات مضادة الأوكسدة أيضاً: الكاتالاز، سوبرأكسيد ديسموتاز (dismutase)، وتحافظ الـ NADH الناتجة عن تحلل الجلوكوز على شاردة الحديد مرجعة في بنية الهيموغلوبين، للـ NADPH دور مهم في تصنيع الستيروئيدات والكولسترول في خلايا الغدد القشرية والخلايا الكبدية وفي تصنيع الأحماض الدسمة في الخلايا الشحمية.



الشكل 1- تفاعلات تحويلة الهكسوز وحيد الفسفات.



خزن السكاكر:

اصطناع وتدرك الغليكوجين Glycogenesis and

Glycogenolysis:

يتم خزن الفائض من السكاكر عن طريق ضمها مع بعضها على شكل غليكوجين في الكبد والعضلات الهيكلية والعديد من الأنسجة الأخرى تبدأ العملية المبرمجة جينياً بمركب الجلوكوز-6-فسفات.

تتلخص مراحل العمل لإنشاء سلاسل الغليكوجين بما يلي:

1- تنشيط الجلوكوز إلى UDP-glucose بتوسط UDP-glucose phosphorylase في

خطوة غير عكوسة

2- البدء initiation تشكيل الرابط السكري 1-4 بين جزيئتي الجلوكوز بتوسط إنزيم

غليكوجين سينثاز (مصنعة الغليكوجين) التي ترتبط بجزيئة غليكوبروتين تسمى

الغليكوجينين تعمل هذه الجزيئة كبادئة

3- الإطالة elongation

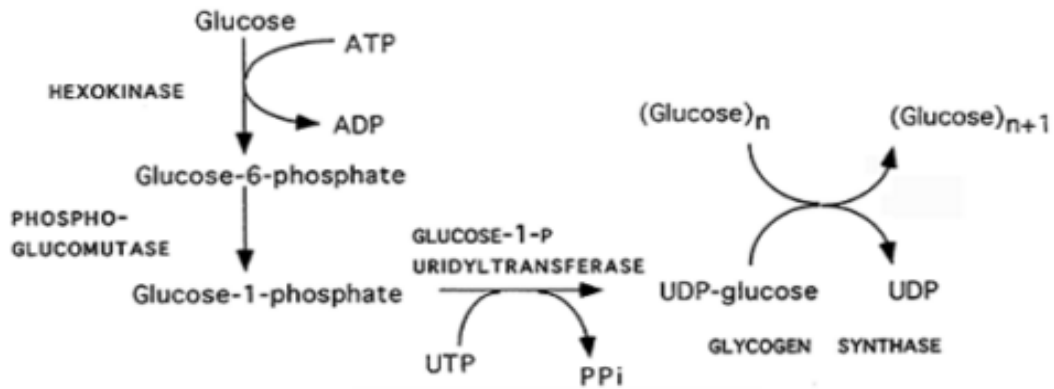
4- التشعيب branching عندما تصبح السلسلة بطول يتجاوز 11 ثمالة ينزع إنزيم

التشعيب 6-8 ثمالات ويربطها في مكان آخر بتشكيل الرابط 1-6 بين جزيئتي

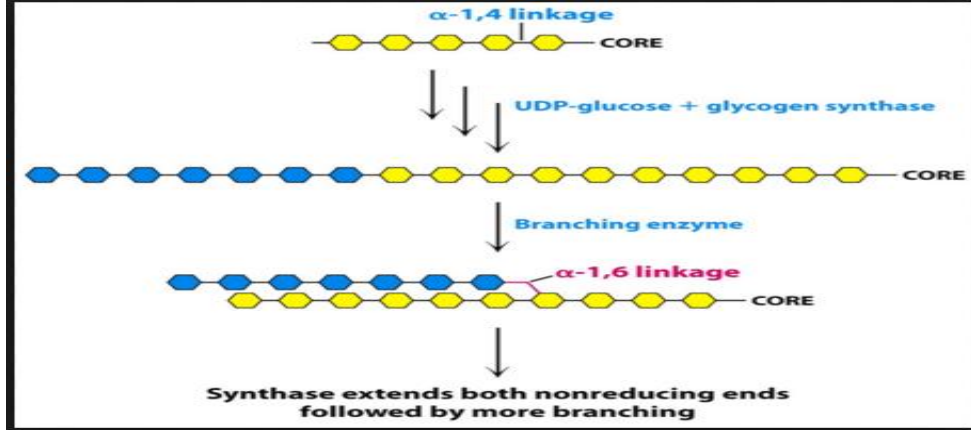
الجلوكوز. عندما تصبح الجزيئة كبيرة ومتشعبة بالقدر المطلوب يتوقف عمل إنزيم

السينثاز بانفصال ارتباطه عن الغليكوجينين. يحدد عدد بادئات الغليكوجينين عدد

جزيئات الغليكوجين وبالتالي يكون هناك تنظيم جيني لتشكيل الغليكوجين.



الشكل-1 تنشيط الغلوكوز وبدء تشكيل سلسلة الغليكوجن



الشكل- إطالة وتشعيب سلسلة الغليكوجن

كما يظهر التسلسل يبدأ الخزن بتحول الغلوكوز إلى غلوكوز-6- فسفات ثم غلوكوز - 1 فسفات ثم UDP- غلوكوز ثم أميلوز (غير متشعب) ثم يتحول إلى غليكوجين (متشعب)

تدرك الغليكوجين Glycogenolysis:

يحتاج تدرك هذا المركب إلى العديد من الإنزيمات.

- 1- الفوسفوريلاز Phosphorylase يفكك جزيئات الغلوكوز من الغليكوجين لكنه لا يعمل على الروابط 1-6 ويقوم بفسفرة الغلوكوز عندها، وهنا يمكن أن يعمل أنزيم آخر.
 - 2- الإنزيم نازع التشعب Debranching enzyme يسمح بتفكيك المزيد من جزيئات الغلوكوز إلى غلوكوز -1- فسفات.
 - 3- الأميلاز يقوم الإنزيم ذو المنشأ البنكرياسي أو اللعابي بتفكيك النشاء مباشرة إلى مالتوز ثم ينشطر إلى غلوكوز بواسطة المالتاز من خلايا جدار الأمعاء الدقيقة
 - 4- الألفا غلوكوزيداز الليوزومي الذي يوجد في الخلايا في أنحاء البدن المختلفة يتوسط تحول الغليكوجين مباشرة إلى غلوكوز.
- ينتج الغلوكوز-1-فسفات عن فعل الفوسفوريلاز في حين ينتج الغلوكوز عن فعل الأميلاز والألفا الغلوكوزيداز ويؤدي وجود الإنزيمات المختلفة دوراً تنظيمياً في العضوية حيث يسهل وجود الأميلاز والألفا غلوكوزيداز في الأمعاء الحصول على الغلوكوز وامتصاصه

السريع، في حين يساعد بقاء الغلوكوز على شكل غلوكوز-1-فسفات (في خلايا العضلات والدماغ نتيجة وجود الفوسفوريلاز وغياب غلوكوز-6-فسفاتاز) على بقاء الغلوكوز ضمن الخلية وعدم تسربه خارجها وبالتالي الاستفادة منه لإنتاج ATP. أما خلايا الكبد فهي تمتلك الفوسفاتاز وتغادرها جزيئات الغلوكوز إلى الدم.

الخطوات التنظيمية لتصنيع الغليكوجين (انظر الشكل الملخص):

يتم ضبط عمل إنزيم غليكوجين سينثاز بالفسفرة حيث يحتاج الشكل المفسفر منه (يدعى الشكل D) لتراكم مرتفعة من غلوكوز-6-فسفات حتى يعود للعمل حيث تعمل هذه الجزيئة كمنشط فراغي (تفارغي) Allosteric activator، أما الشكل (الشكل غير المفسفر من الإنزيم أو غير المعتمد على G6P) فهو الشكل الفعال. تحصل عملية الفسفرة ببروتين كيناز معتمد على ناقل الإشارة الهرمونية (الأدينوزين وحيد الفسفات الحلقي CAMP). ينقل هذا الوسيط إشارة الغلوكاجون والإيبينفرين.

يكون تصنيع الغليكوجين في الكبد معتمد على نسبة glucagon/ Insulin أكثر من اعتماده على تركيز أي منهما على حدى، تمنع النسبة المرتفعة أثناء الصيام تصنيع الغليكوجين وتحفز النسبة المنخفضة بعد الوجبات ذلك التصنيع

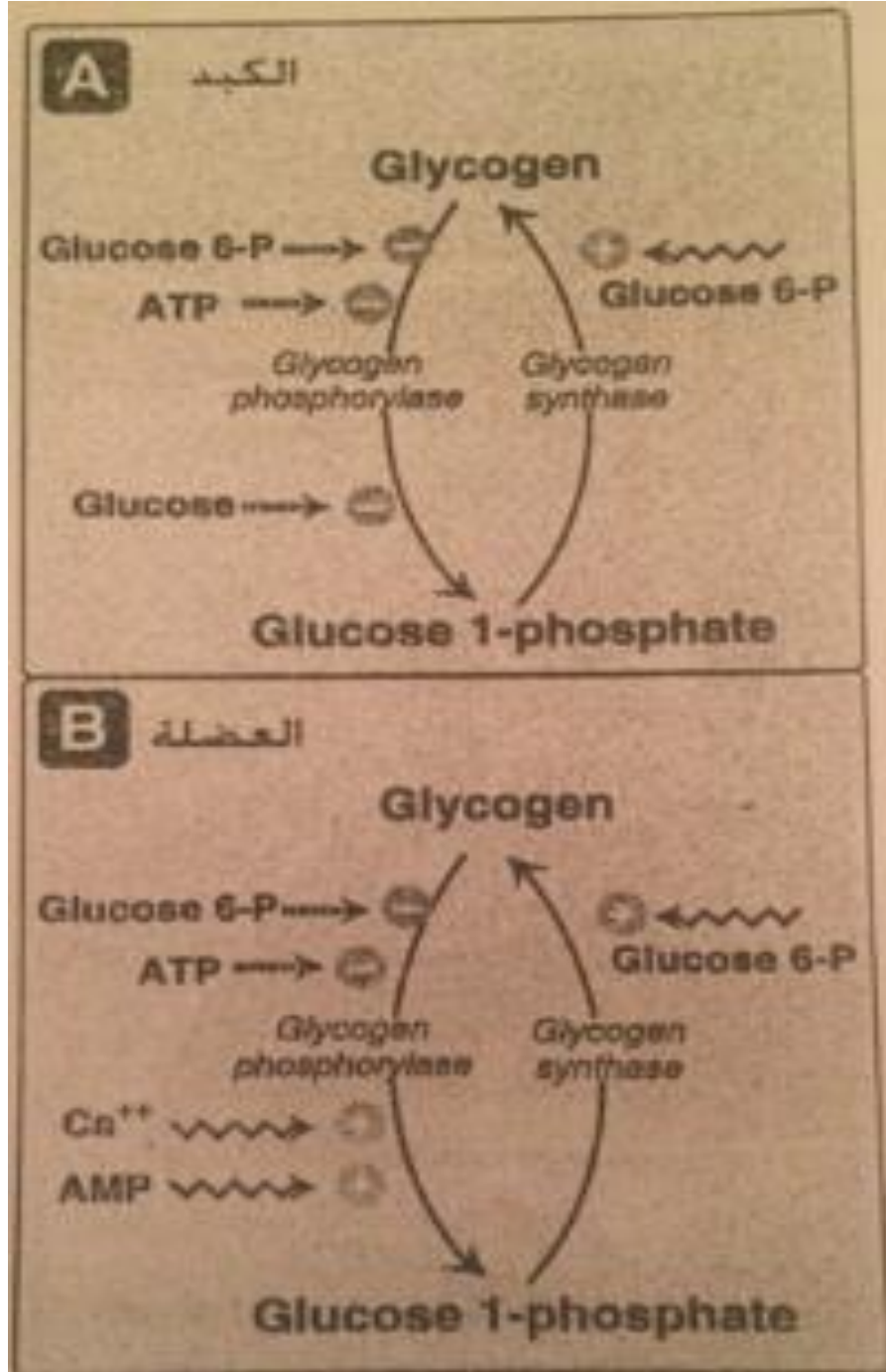
تجعل تلك الآلية من الشكل D للسينثاز مركبا تنظيميا في ضبط تحلل وتصنيع الغليكوجين ففي حين تمنع الفسفرة التي يقودها الغلوكاجون والإيبينفرين التصنيع وتشجع التحلل يمكن لنفس الشكل المفسفر أن يتحول مباشرة للتصنيع في حال وجود تراكيز مرتفعة من G6P وخلال ذلك يمكن لتغير نسبة غلوكاجون/إنسولين أن يخفض الـCAMP وبالتالي فعالية البروتين كيناز مما يؤدي تفعيل إنزيمات الفوسفاتاز وتحول الغليكوجين سينثاز إلى الشكل I غير المفسفر.

الخطوات التنظيمية لتحلل الغليكوجين:

يعمل هرمونا الإيبينفرين في العضلات والغلوكاجون في الكبد أيضاً عن طريق إشارتها داخل الخلية (CAMP) على تفعيل إنزيم الفوسفوريلاز المدرك للغليكوجين مما يؤدي لرفع مستوى غلوكوز 6 فسفات بشكل سريع نتيجة تعدد نقاط العمل الإنزيمي.

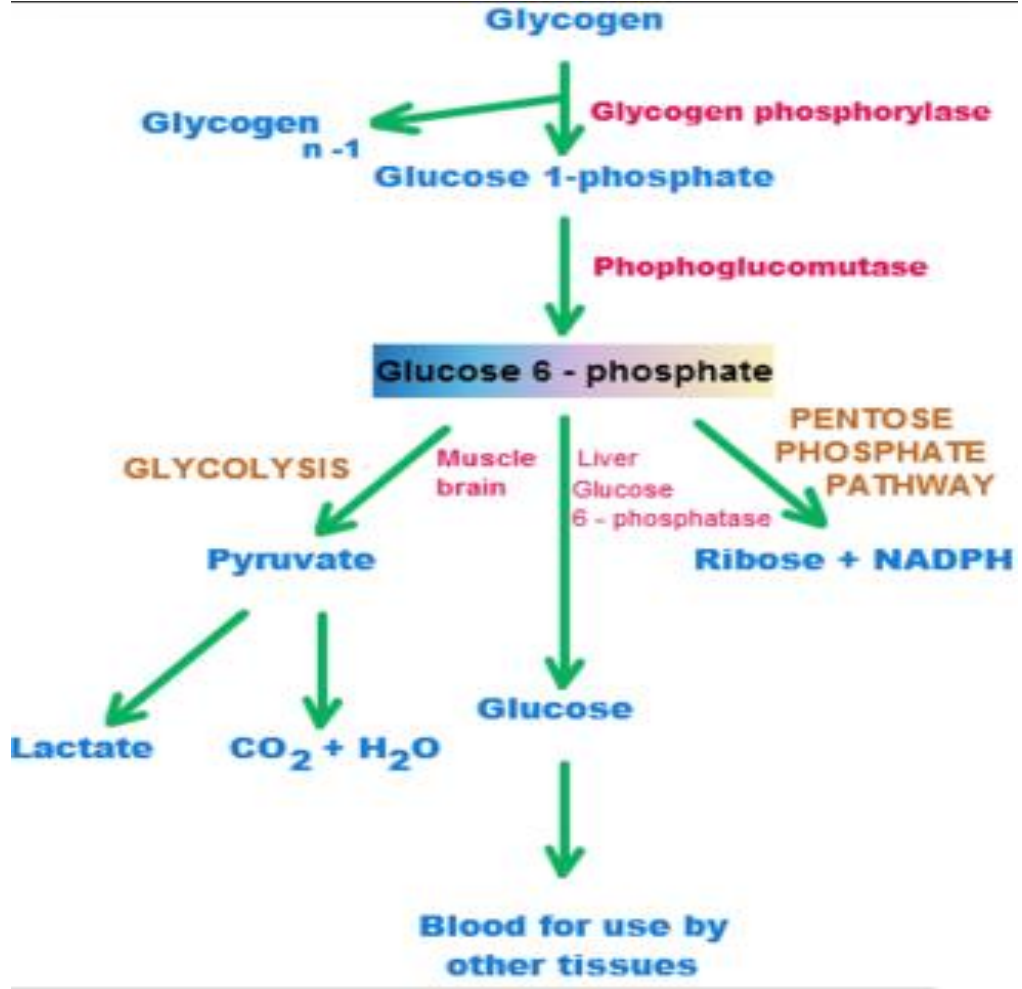
تعمل شوارد الكالسيوم في العضلات والتي تتحرر بعد النقل العصبي أيضا على تفعيل الفوسفوريلاز لتأمين الغلوكوز-6-فسفات للتحلل وإنتاج الطاقة أثناء العمل العضلي.

تملك العضلات والكبد أشكالاً مختلفة من الفوسفوريلاز حيث يؤدي العوز في الشكل العضلي إلى تشنجات وانخفاض اللاكتات أثناء الجهد العضلي ، أما العوز في الشكل الكبدي فيقود إلى انخفاض معتدل في سكر الدم وضخامة كبدية مع تراكم الغليكوجين.



الشكل- تنظيم تدرك واصطناع الغليكوجين في الكبد والعضلات.

تفاعلات تحلل الغليكوجين غير عكوسة فالتدرك يحتاج مجموعة مختلفة من الإنزيمات، كما أن تحول UDP glucose يحرر جزيئي فسفات لا عضوية سرعان ما تتحلما بالماء إلى شوارد Pi لاعضوية.



الشكل- تدرك الغليكوجين

أهمية غلوكوز -1- فسفات لهذه الجزيئة أهمية في تحويل الغلوكوز المتحلل من الغليكوجين إلى غلوكوز -6- فسفات حيث لا تدخل هذه الجزيئة (G1P) في سبل استقلابية أخرى مما يجعل الغليكوجين مصدرا للغلوكوز -6- فسفات الذي ستستفيد من العضلات لتحلله وتحصل على الطاقة وسيستفيد منه الكبد بإرساله بعد إزالة الفوسفات إلى الدوران.

يتحلما الفركتوز بعد امتصاصه إلى جزيئين ثلاثيين ذرات الكربون ويستقلب كالغلوكوز، في حين يتحول الغالاكتوز إلى UDP-glucose ويمكن عندها أن يشكل مصدرا للطاقة، بالمقابل

يمكن للجسم تشكيل الغالاكتوز الهام في تركيب بعض الغليكوبروتينات والجليكوليبيدات من UDP-glucose.

يمكن للعضوية أن تشكل اللاكتوز من الجلوكوز والغالاكتوز ويحصل ذلك في الغدد الثديية.

تتشكل أيضاً من الـ UDP-glucose ضمن الخلايا الكبدية جزيئات بالغة الأهمية هي-UDP glucuronate وذلك بعملية أكسدة وتلك الجزيئات مهمة لربط الأدوية كالمورفين والستيروئيدات والبيليروبين لتسهيل طرحها.

تحتوي خلايا جدار الأمعاء المالتاز والسكراز واللاكتاز وتفكك السكاكر الثنائية إلى أحادية، كما تقوم الأميلاز اللعابية والبنكرياسية بتفكيك النشا وحلمته إلى غلوكوز.

1- أدواء خزن الغليكوجين Glycogen storage diseases الجدول

هناك إنزيمات خاصة كبدية وعضلية وضمن الجسيمات الحالة لتحطيم الغليكوجين ويمكن أن يترافق عوزها بأمراض. من أمثلتها:

داء فون جيركيه von Gierke disease أو النمط الأول من أدواء خزن الغليكوجين يعود لعوز الغلوكوز -6- فسفاتاز في الكبد والكلية ، يؤدي العوز إلى ضخامة كبد ونقص سكر الدم وفشل نمو وحماض كيتوني وارتفاع الشحوم وحمض البول في الدم.

داء بومبي Pompe أو النمط الثاني (يسببه عوز ألفا 1-4 غلوكوزيداز الليزوزومي) يؤدي إلى فشل قلبي تنفسي ووفاة مبكرة (قبل بلوغ السنتين من العمر).

يؤدي عوز الفوسفوريلاز الكبدية أو العضلي لإصابات أقل خطورة.

داء أندرسن أو النمط الرابع (يسببه عوز إنزيم التشعيب) يؤدي لتشمع وقصور كبد ووفاة قبل بلوغ السنتين.

