

مقدمة

في الجزء الأول من كتاب الكيمياء الحياتية تم التعرف على الخلية ومكوناتها والماء وصفاته إضافة الى ذلك تم التعرف على تراكيب وخواص الجزيئات الكبيرة الموجودة في الخلية (مثل السكريات والدهون والبروتينات والأحماض النووية) وخواص الجزيئات الصغيرة (مثل السكريات البسيطة (كلوكوز) والأحماض الدهنية والأحماض الأمينية والقواعد النيتروجينية وغيرها). أما في الجزء الثاني من كتاب الكيمياء الحياتية فيوضح كيفية تفاعل هذه الجزيئات مع بعضها من اجل بناء مركبات لتكوين جزيئات كبيرة أو لهدم (تقويض) المركبات الحياتية الكبيرة وتحويلها الى جزيئات صغيرة ولكل مهمة غاية من خلالها تتحفز التفاعلات في المسارات الأيضية المختلفة اعتماداً على حاجة الخلية لهذه العملية للمحافظة على تراكيبها واستمرارية حياتها في جسم الكائن الحي. قبل البدء بالجزء الثاني من كتاب الكيمياء الحياتية يجب معرفة: ما هي المسارات الأيضية؟ وما هي أقسامها؟ وما هي العوامل التي تحدد انطلاق مسار معين دون الآخر (عوامل تحكم المسار)؟ وما هي نوعية التفاعلات التي تتم في المسارات الأيضية وميكانيكيتها بشكل مبسط؟ وما هي المسارات الأيضية المشتركة والأساسية في العديد من التفاعلات داخل الخلايا الحية؟

مقدمة عن الأيض (التمثيل) Introduction to metabolism

تنتقل العناصر الغذائية بعد عملية الهضم والامتصاص الى أنسجة الجسم المختلفة ومن ثم الى داخل الخلايا إذ تدخل عمليات الأيض والتي تعرف بأنها محصلة أو مجموعة التفاعلات الكيميائية التي تتم في خلية الكائن الحي للعناصر الغذائية الممتصة بهدف تكوين جزيئات بنائية جديدة يستفيد منها الجسم أو هدمها وتحللها لتوليد الطاقة ثم التخلص من النواتج الثانوية الناتجة عن هذه العمليات. أن عدد التفاعلات الكيميائية داخل الكائن الحي تتراوح بين عدة مئات الى عدة ألوف من التفاعلات وهي مسؤولة عن دعم وضمان نمو الكائن الحي.

أما تعريف المسار الأيضي **Metabolic pathway** فهو مجموعة التفاعلات الكيميائية المتعاقبة التي تتم داخل الكائن الحي لإنتاج أو توليد مادة معينة. والمسارات الأيضية **Metabolic pathways** لها ثلاثة أصناف هي (الشكل 1-1):

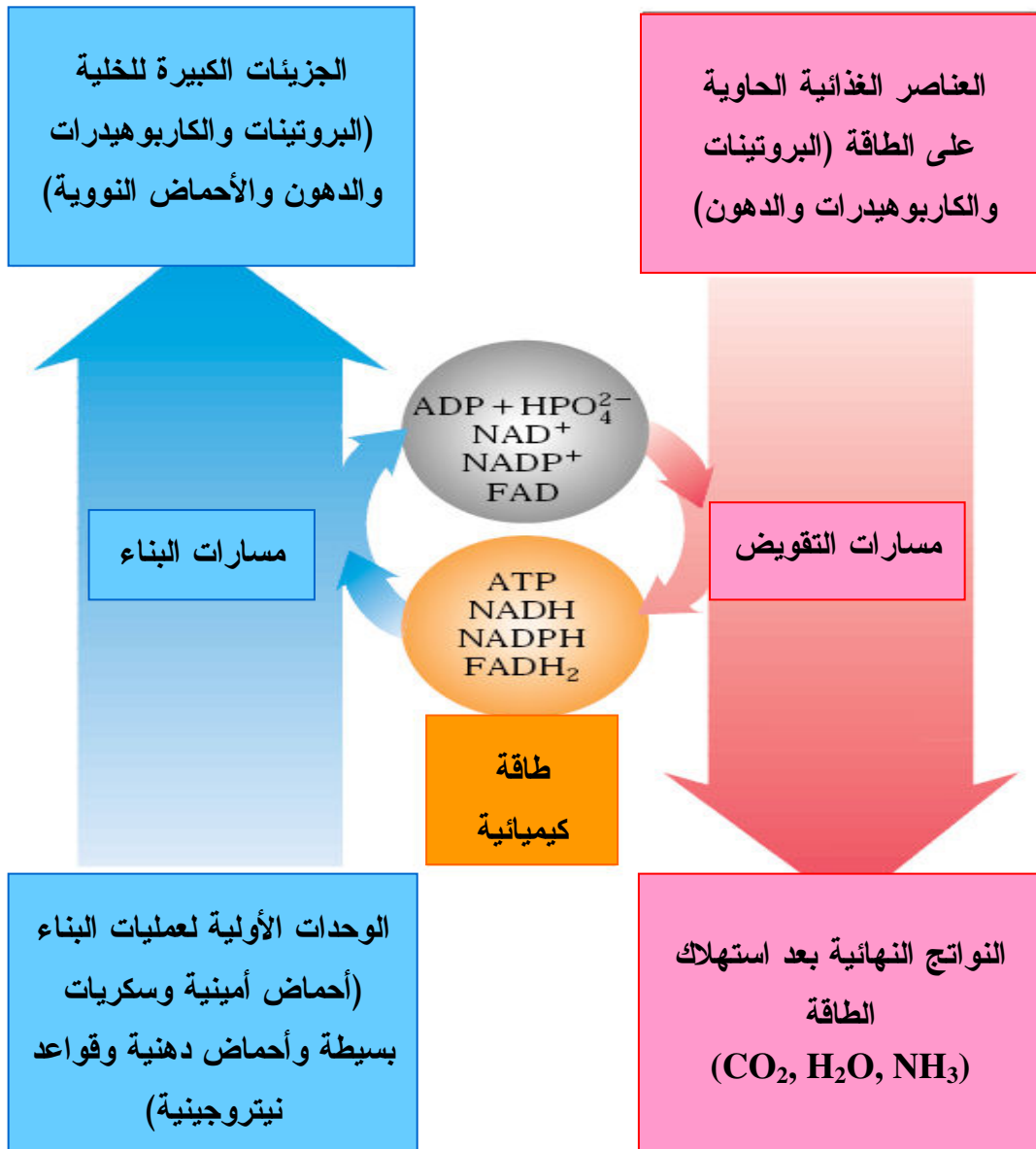
1- المسارات البنائية **Anabolic pathways**: والتي تتم من خلالها عمليات بناء جزيئات كبيرة من جزيئات صغيرة على سبيل المثال بناء البروتينات من الأحماض الأمينية أو الكلايكوجين من سكر الكلوكوز وتحتاج هذه المسارات الى طاقة.

جزيئات صغيرة (مثل الكلوكوز) + طاقة ← مسارات البناء جزيئات كبيرة (مثل الكلايكوجين)

2- المسارات التقويضية **Catabolic pathways**: والتي تتضمن عمليات تحطيم الجزيئات الكبيرة الى جزيئات صغيرة كالبروتينات الى الأحماض الأمينية للاستفادة منها، في عملية البناء للحصول على طاقة وقوى مختزلة.

جزيئات كبيرة (مثل الكلايوجين) ← مسارات التقويض ← جزيئات صغيرة (مثل الكلوكون) + طاقة

3- المسارات البنائية التقويضية (أمفيبوليك) **Amphibolic pathways**: والتي هي عبارة عن مسارات تشترك فيها العمليات البنائية والتقويضية على سبيل المثال دورة حامض الستريك التي تعطي مركبات يمكن استخدامها في البناء وفي نفس الوقت تعطي طاقة لاستخدامها في أداء وظيفة معينة.



الشكل (1-1): مسارات التقويض والبناء والعلاقة بينهما، إذ يلاحظ كيفية استخدام الطاقة والقوى المختزلة الناتجة من مسارات التقويض لاستخدامها في بناء المركبات الحياتية المختلفة للخلية.

ويمكن توضيح بعض الفروقات بين المسارات التقويضية والبنائية في الجدول الآتي:

الجدول (1-1): الفروقات بين المسارات التقويضية والبنائية.

المسار البنائي	المسار التقويضي
1- تتحول الجزيئات الصغيرة الى جزيئات كبيرة فمثلاً يتحول الكلوكوز الى الكلايكوجين في مسار بناء الكلايكوجين (الكلايكوجينيزيس) .Glycogenesis	1- تتحول الجزيئات الكبيرة الى جزيئات صغيرة فمثلاً يتحول الكلايكوجين الى وحدات من الكلوكوز في مسار تقويض الكلايكوجين (الكلايكوجينوليسيس) .Glycogenolysis
2- مستهلك للطاقة إذ تحتاجها في عمليات البناء مثل ATP لتتحول الى ADP او AMP .	2- محرر للطاقة على أشكال مختلفة مثل تكون ATP من ADP او AMP .
3- تتضمن تفاعلات اختزالية تحتاج الى مرافقات إنزيمية مختزلة مثل NADH و NADPH لتحولها الى مؤكسدة (NAD^+ و $NADP^+$) .	3- تتضمن تفاعلات تأكسدية تحتاج مرافقات إنزيمية مؤكسدة مثل NAD^+ و FAD لتحويلها الى مختزلة ($NADH$ و $FADH_2$) .
3- نواتجها يمكن استخدامها بوصفها مواداً تقويضية لإنتاج طاقة وغيرها من الاستخدامات.	4- نواتجها يمكن استخدامها بوصفها مواداً أولية لعمليات البناء.
4- تفاعلاتها تعد ماصة للحرارة Endergonic .	5- تفاعلاتها تعد باعثة للحرارة Exergonic .
6- تختلف عن المسار البنائي في الإنزيمات المنظمة فمثلاً لتحول كلوكوز 6- فوسفات الى الكلوكوز يحتاج الى إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز .	6- تختلف عن المسار البنائي في الإنزيمات المنظمة فمثلاً لتحول الكلوكوز الى كلوكوز 6- فوسفات يحتاج الى إنزيم كلوكوكاينيز .

التفاعلات العضوية في المسارات الأيضية

إن أغلب التفاعلات التي تحدث في المسارات الأيضية هي تفاعلات عضوية بوجود عوامل مساعدة إنزيمية وباختلاف نوعية العامل المساعد الإنزيمي فإن مختلف الميكانيكيات المستخدمة تكون العوامل المساعدة الإنزيمية هي:

- 1- حامضية - قاعدية Acid - base .
- 2- تساهمية Covalent .
- 3- أيونات معدنية Metal ions .
- 4- كهروستاتيكية مستقرة (ساكنة) Electrostatic .
- 5- تقريبية Proximity catalysis .
- 6- تأثيرات دورانية Orientation effects .
- 7- ارتباطية للحالة الانتقالية Transition state binding

صنف العالم ولش (Christopher Walsh) التفاعلات الحياتية الى أربعة أصناف:

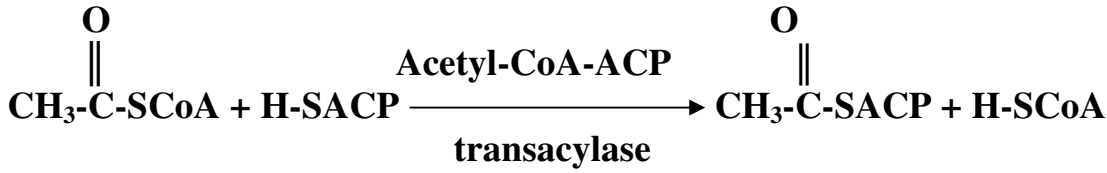
- 1- تفاعلات نقل المجموعة Group- transfer reactions .
- 2- تفاعلات الأكسدة والاختزال (Redox) reactions .
- 3- تفاعلات الحذف والأزمنة وإعادة الترتيب .
- Eliminations, isomerization and rearrangement reactions.
- 4- تفاعلات تكوين أو تحطيم أو اصغر كاربون - كاربون Formation or degradation of C-C bonds

وفيما يأتي وصف لهذه التفاعلات أعلاه:

1- تفاعلات نقل المجموعة

هناك عدة تفاعلات تتم من خلالها نقل مجاميع معينة والتي تتضمن في الغالب التفاعلات التعويضية النيوكليوفيلية Nucleophilic substitution reactions. وإن أغلب المجاميع التي تنتقل من مجموعة الى أخرى في التفاعلات الحيوية تتضمن:

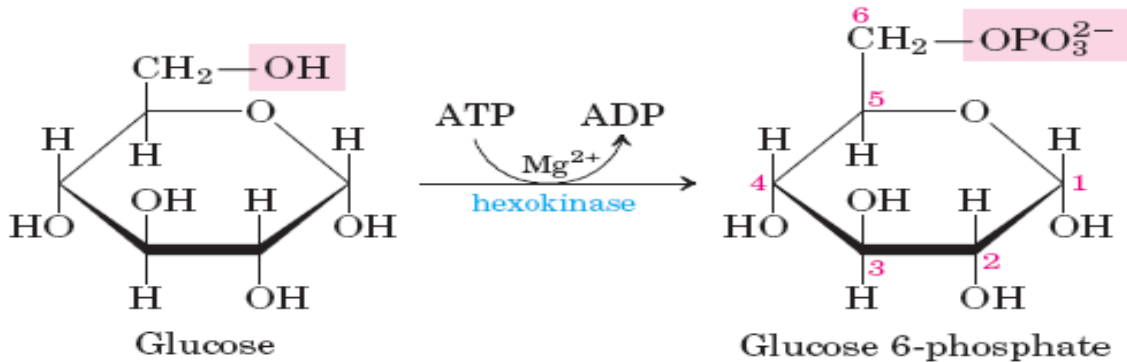
أ- نقل مجموعة أسيل من مركب الى آخر كما يلاحظ في التفاعل الآتي:



إذ يتم نقل مجموعة الأسيتايل من الأسيتايل مرافق الإنزيم A الى البروتين الحامل لمجموعة الأسيل بفعل الإنزيم الناقل لمجموعة الأسيل Transacylase في عملية بناء الأحماض الدهنية.

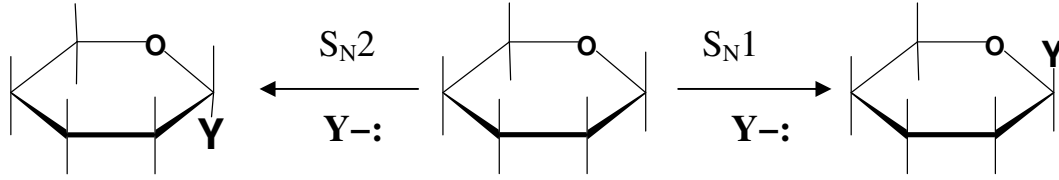
ب- نقل مجموعة الفوسفات كما يلاحظ في عملية فسفرة الكلوكوز (نقل مجموعة الفوسفات من ATP)

في مسار الكلايكلولسيس باستخدام إنزيم هيكسوكاينيز Hexokinase لتحويله الى كلوكوز -6 فوسفات، كما في المعادلة أدناه :



ج- نقل مجموعة كلايكوسيل Glycosyl

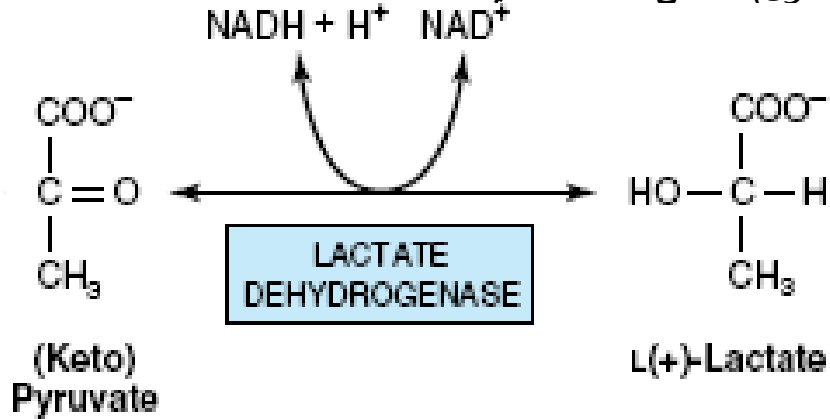
تتضمن تعويضات نيوكوفيلية (S_N1 أو S_N2) لمجموعة الى أخرى في كاربون رقم واحد لحلقة السكر (لاحظ الشكل أدناه):



الشكل (1-2): التفاعلات التعويضية النيوكوفيلية لجزيئة الكلوكوز.

2- تفاعلات الأكسدة والاختزال

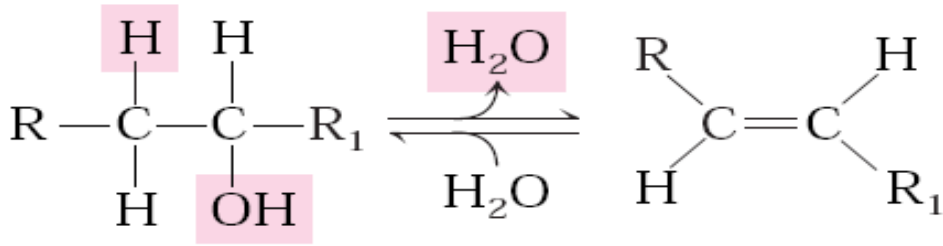
تتضمن تفاعلات الأكسدة والاختزال فقدان أو اكتساب إلكترونات. وهناك عدة تفاعلات في المسارات الأيضية تتضمن هذا النوع من التفاعلات التي تحدث فيه عملية انكسار أو اصر كاربون-هيدروجين مع فقدان إلكترونين مزدوجين وانتقالهما الى مستقبل لهذه الإلكترونات وهي على سبيل المثال FAD أو NAD^+ ، فمثلا تحول البايروفيت الى اللاكتيت بفعل إنزيم لاكتيت ديهيدروجينيز Lactate dehydrogenase إذ تنتقل ذرتا هيدروجين من $NADH + H^+$ الى البايروفيت (البايروفيت الشكل المؤكسد يتحول الى اللاكتيت الشكل المختزل) كما في المعادلة الآتية:



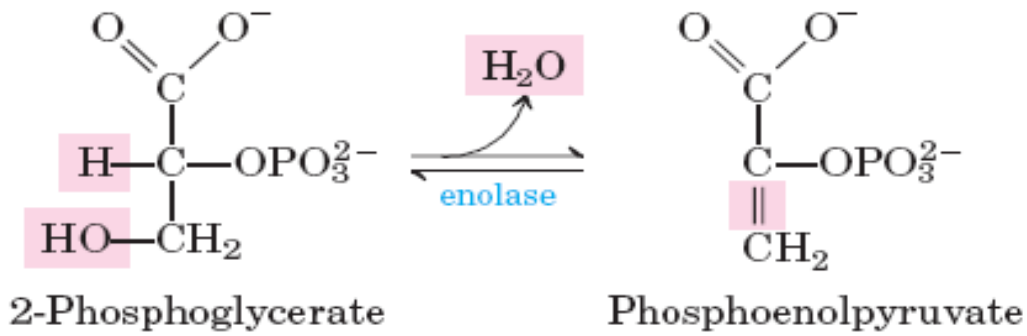
3- تفاعلات الحذف والأزمنة وإعادة الترتيب

أ- تفاعلات الحذف لتكوين أو اصر مزدوجة بين كاربون و كاربون ($C=C$):

تتضمن تفاعلات الحذف تكوين أو اصر مزدوجة بين ذرات كاربون مشبعة وان عمليات الحذف تتضمن عدة مجاميع فقد تكون حذف جزيئة الأمونيا (NH_3) أو جزيئة الماء (H_2O) أو الكحول (ROH) أو أمين أولي (RNH_2). والمعادلة الآتية تمثل عملية إزالة الماء Dehydration من الكحول وتكوين الأصرة المزدوجة :



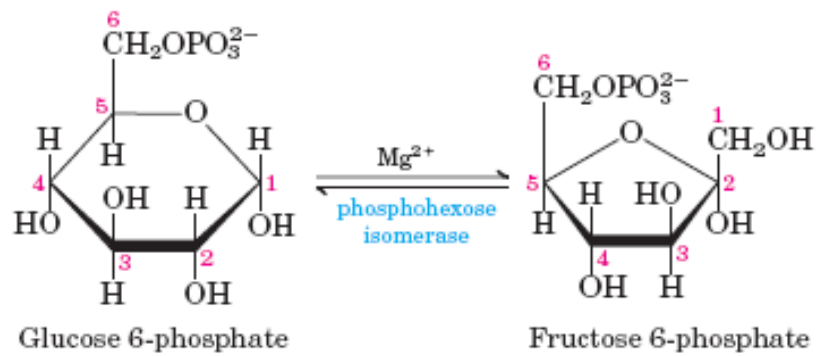
إذ إن عملية الحذف يمكن أن تأخذ أيزومر ترانس trans أو أيزومر سيز cis استناداً إلى ميكانيكية الحذف كما في تفاعل إنزيم الإينوليز Enolase في مسار الكلايكوليسيس (كما المعادلة أدناه في تحول 2- فوسفو كلسيريت إلى فوسفو إينول بايروفيت) أو تفاعل إنزيم فيوماريز في دورة حامض الستريك والذي سيتم ذكره لاحقاً.



lec 2

ب- تفاعلات الأزمرة:

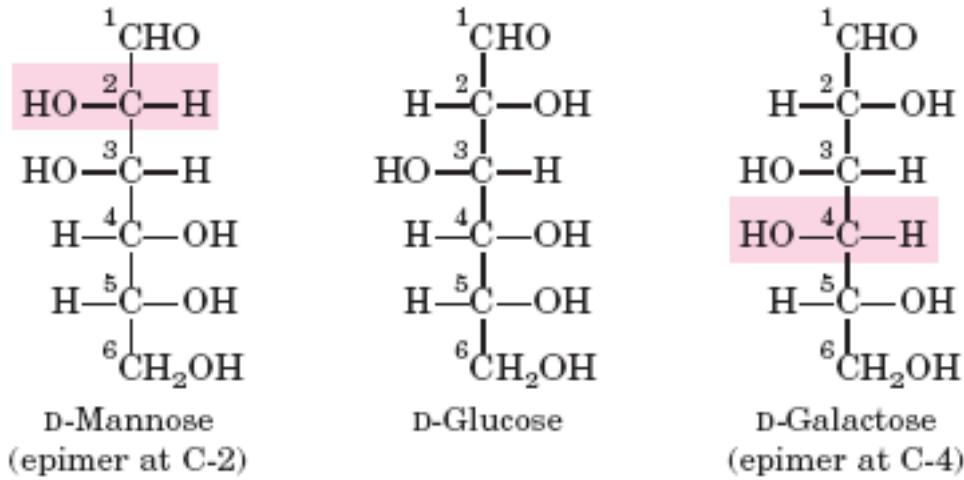
تتضمن الأزمرة إعادة ترتيب ذرات الهيدروجين أو المجموع الوظيفية بين مركبين لهما نفس الصيغة الوضعية ولكن يختلفان في توزيع المجموع الوظيفية حول ذرة الكربون على سبيل المثال تحول كلوكوز 6- فوسفات إلى فركتوز 6- فوسفات بوجود إنزيم فوسفو هيكسوز أيزوميريز Phosphohexose isomerase كما في المعادلة الآتية:



$$\Delta G'^{\circ} = 1.7 \text{ kJ/mol}$$

إن الرسمزة Racemization تعد حالة خاصة من تفاعلات الأزمرة والتي يحدث فيها تكوين مركبين العلاقة بينهم صورة مرآة للأخر. أما مركبات الإبيمر Epimers فهي تلك المركبات التي تختلف عن بعضها بموقع مجموعة واحدة فقط حول مركز كابرالي Asymmetric واحد للمركبات التي تحتوي على

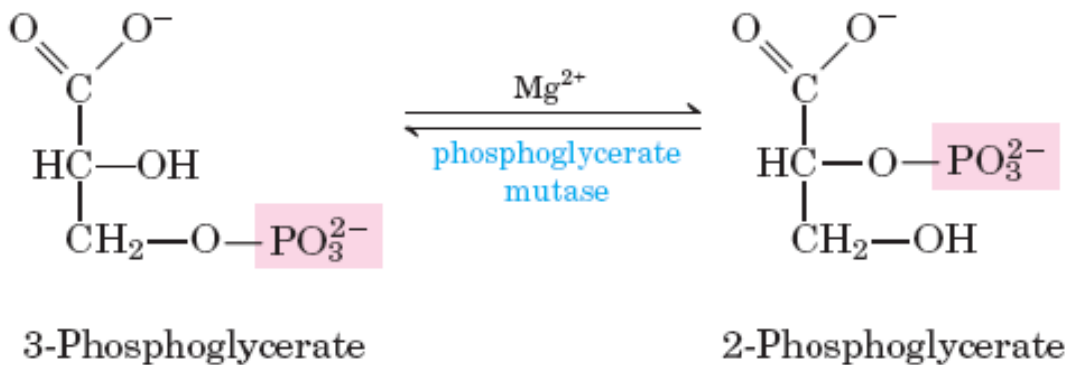
أكثر من مركز كايبرالي واحد كالعلاقة بين الكالكتوز والكلوكوز فهما C4 إبيمر والكلوكوز والمانوز فهما C2 إبيمر كما موضحة في الشكل الآتي:



الشكل (1-3): متماثلات الإبيمر بوضعية فيشر (السلسلة المفتوحة) للكالكتوز والكلوكوز والمانوز .

ج- تفاعلات إعادة ترتيب:

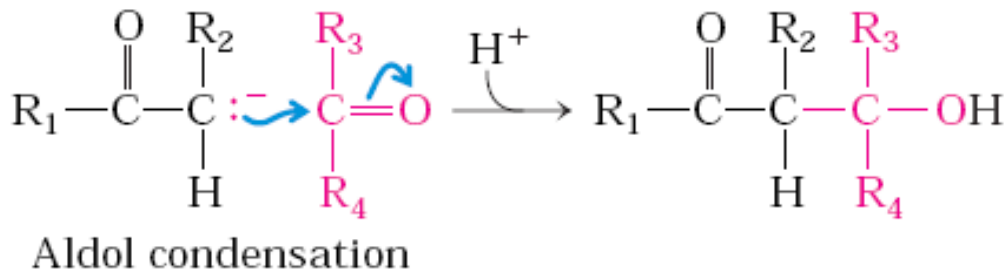
تحدث تفاعلات إعادة الترتيب في بعض التفاعلات الأيضية فعلى سبيل المثال التفاعل الذي يتحول فيه 3- فوسفو كلسيريت الى 2- فوسفو كلسيريت بفعل إنزيم فوسفو كلسيريت ميوتيز Phosphoglycerate mutase وبوجود أيون المغنيسيوم (المعادلة أدناه) في مسار الكلايكوليسيس.



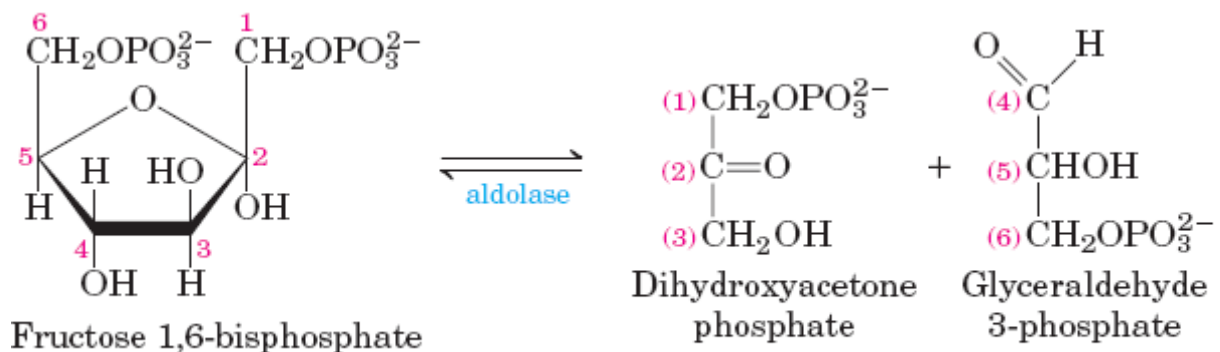
4- تفاعلات تكوين أو تحطيم أو اصر كاربون- كاربون

تفاعلات تكوين وتحطيم أو اصر كاربون- كاربون تعد الأساس في المسارات التقويضية والبنائية فعلية تقويض (أكسدة) الكلوكوز الى CO₂ تتضمن خمسة انقسامات بينما عملية بنائه تتضمن عمليات عكسية لها. تتضمن العديد من التفاعلات البنائية مهاجمة الكربانيون Carbanion النيوكليوفيلي في الجزيئة الأولى على ذرة الكربون الالكتروفيلية في الجزيئة الثانية وإن أغلب الذرات الالكتروفيلية تأخذ تهجين sp² في ذرة الكربون للكربونيل في الأليدهايدات والكيونات والإسترات و CO₂ . هناك ثلاثة أنواع من هذه التفاعلات:

أ- تكاثف ألدول Aldol condensation بين الألديهيد والكيتون والذي يتكون من خلاله بيتا هيدروكسي ألديهيد او كيتون، كما في المعادلة الآتية:

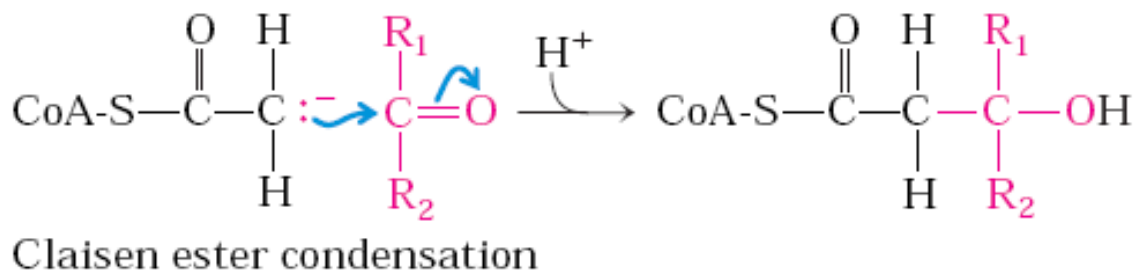


ومثال على ذلك عملية انشطار فركتوز 6،1- ثنائي الفوسفات الى ثنائي هيدروكسي فوسفات (DHAP) Dihydroxyacetone phosphate و كل سير ألديهيد 3- فوسفات Glyceraldehyde 3-phosphate (GAP) بفعل إنزيم الدوليز Aldolase كما في المعادلة الآتية:

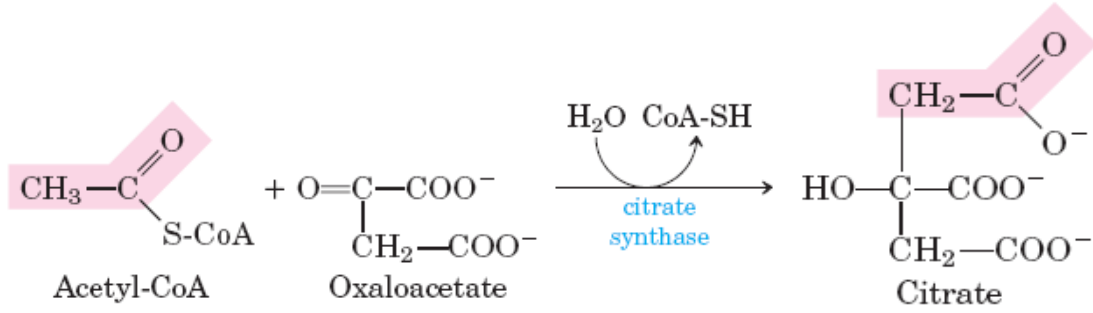


$$\Delta G'^{\circ} = 23.8 \text{ kJ/mol}$$

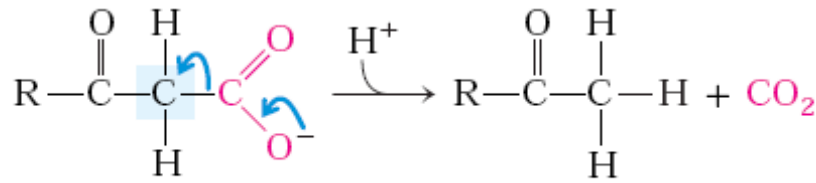
ب- تكاثف كليزن إستر Claisen ester condensation والذي من خلاله يتفاعل الكيتون مع الأسيتايل مرافق الإنزيم A بهيئة كاربانيون ليتكون بيتا- هيدروكسي كيتون أو ألديهيد:



ومثال على ذلك التفاعل الإنزيمي الذي يشترك فيه الإنزيم ستريت سنثيز Citrate synthase، إذ يتكاثف أسيتايل مرافق الإنزيم A مع الأوكزالوستيت ليكون الستريت كما يأتي:

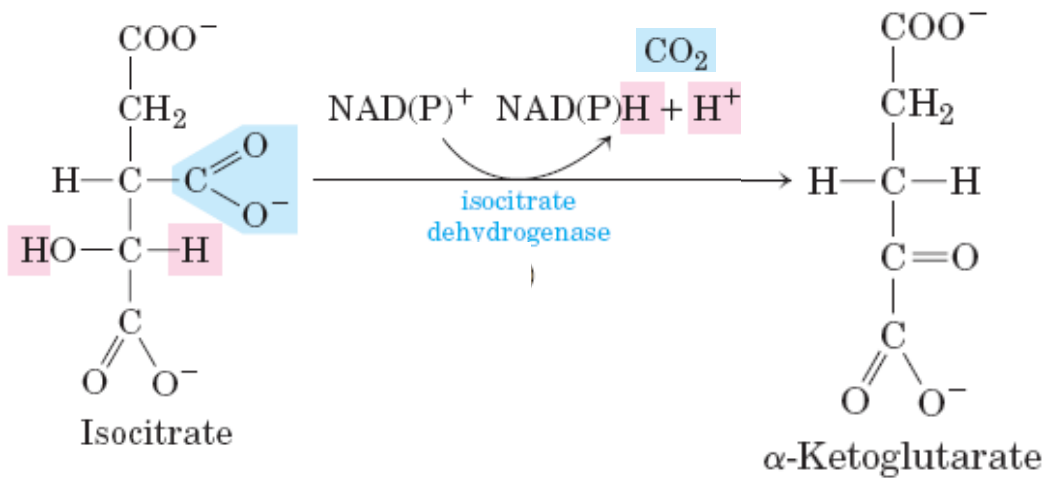


جـ - إزالة CO₂ Decarboxylation من بيتا- الأحماض الكيتونية β-Keto acid كما في المعادلة العامة الآتية:



Decarboxylation of a β-keto acid

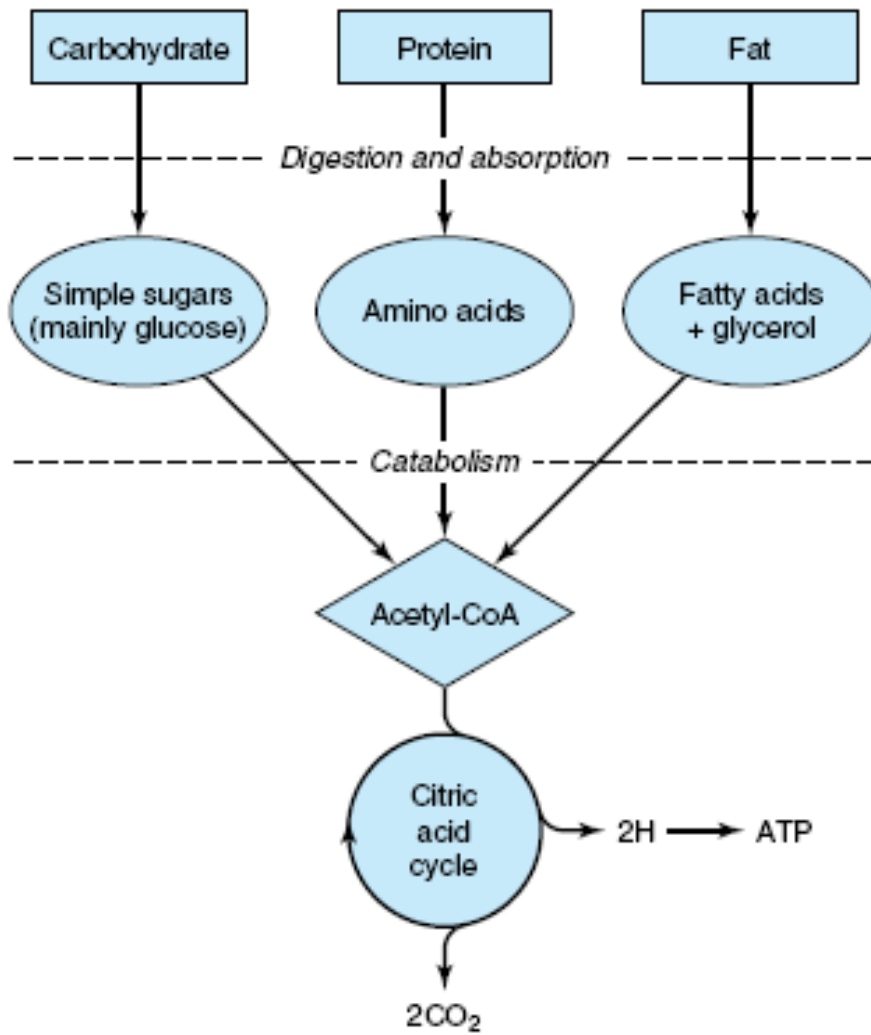
ومثال على ذلك التفاعل الإنزيمي الذي يشترك فيه الإنزيم أيزوستريت ديهيدروجينيز Isocitrate dehydrogenase والذي يعمل على تحول أيزوستريت Isocitrate الى ألفا - كيتوكلوتاريت α-Ketoglutarate:



مراحل العمليات الأيضية الأساسية

تتم العمليات الأيضية في ثلاث مراحل رئيسة كما موضح في الشكل (1-4)، إذ تتحلل الكربوهيدرات والدهون والبروتينات على ثلاث خطوات بمساعدة سلسلة من التفاعلات الإنزيمية في العمليات الهدمية (التقوية)، ففي المرحلة الأولى تتحلل السكريات المتعددة الى وحدات بسيطة من السكريات مثل الكلوكوز وتتحلل الدهون الى الأحماض الدهنية والكليسيرول بينما تتحلل البروتينات الى الأحماض الأمينية. اما في المرحلة الثانية تتجمع وتحول النواتج المختلفة للمرحلة الأولى الى جزيئات أصغر وأبسط. فمثلاً تتحول الأحماض الدهنية والأحماض الأمينية والكلوكوز في الغالب الى مركب أسيتايل مرافق الإنزيم A والذي

يتأكسد الى ثاني أكسيد الكربون والماء في المرحلة الثالثة والأخيرة خلال دورة حامض الستريك لإنتاج طاقة ومرافقات إنزيمية مختزلة مختلفة مثل $FADH_2$ و $NADH$.
 أما العمليات البنائية فتتم أيضاً بثلاث مراحل والتي تأخذ عكس عمليات التقويض اذ يبدأ البناء بالوحدات البنائية الصغيرة القادمة أصلاً من المرحلة الثالثة للعمليات الايضية التقويضية، فعلى سبيل المثال تبدأ عملية بناء الدهون بأخذ مركبات من المرحلة الثالثة للتقويض (التي تعد المرحلة الأولى في البناء) كمجاميع الأسيتايل الناتجة لتكوّن الأحماض الدهنية في المرحلة الثانية وأخيراً في المرحلة الثالثة تتكون الدهون بإضافة الكليسيرول الى الأحماض الدهنية.

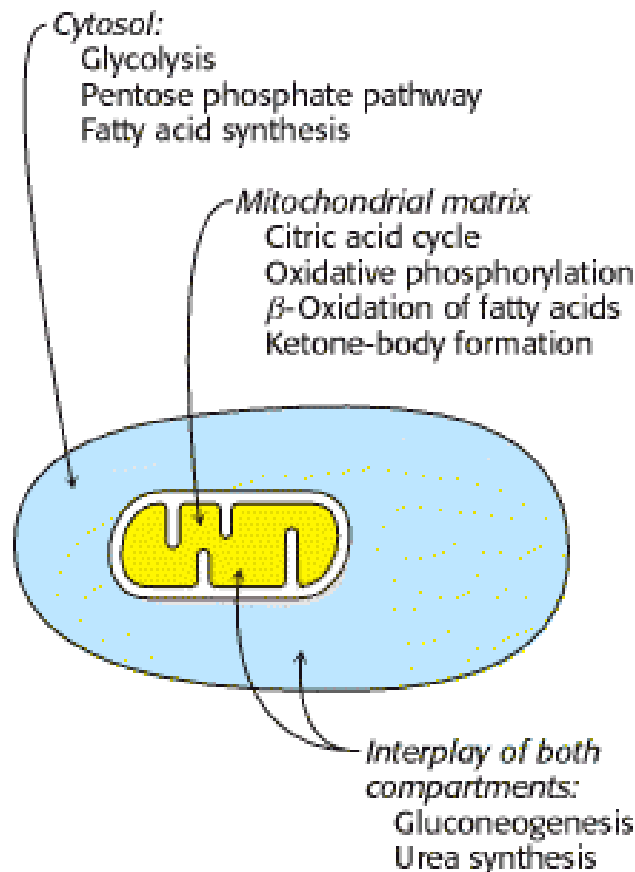


الشكل (1-4): مراحل العمليات الأيضية التقويضية التي يتم من خلالها تحويل الكربوهيدرات والبروتينات والدهون الى وحدات بنائها (في المرحلة الأولى)، ثم تتحول الوحدات البنائية الى أسيتايل مرافق الانزيم Acetyl-CoA A (في المرحلة الثانية) أما في المرحلة الثالثة تتأكسد جزيئات أسيتايل مرافق الانزيم A لإنتاج القوى المختزلة في دورة حامض الستريك Citric acid cycle (دورة كربس) والتي يمكن ان تتحول الى طاقة بشكل ATP.

تنظيم المسارات الأيضية

يتم تنظيم المسارات الأيضية المختلفة في الجسم باستخدام نقاط سيطرة على العمليات وباتجاهات عدة منها:

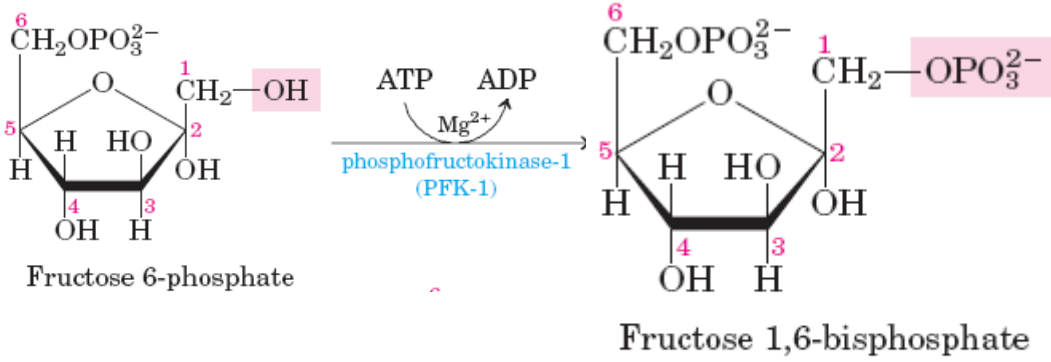
1- تخصص مواقع العمليات الأيضية **Compartmentalization**: إن لكل عملية أيضية موقعاً تتحدد فيه عملها فمثلاً مسار الكلايكوليسيس ومسار الفوسفوكلوكونيت وبناء الأحماض الدهنية تحدث في السايوبلازم بينما عمليات تقويض الأحماض الدهنية ودورة كربس والفسفرة التأكسدية وتكوين أجسام كيتون تحدث في المايوكونديريا. وهناك عمليات مشتركة في الموقعين (السايبوبلازم والمايوكونديريا) مثل بناء اليوريا أو بناء الكلوكوز (مسار الكلوكونيوجنزيس) (الشكل 5-1).



الشكل (5-1): مواقع العمليات الأيضية في السايوبلازم (السايتوسول Cytosol) وفي حشوة المايوكونديريا Mitochondrial matrix والتي لها دور بين كلا المكونين

.Interplay of both compartments

2- الإنزيمات المنظمة **Regulatory enzymes**: هي تلك الإنزيمات التي تجري تفاعلاتها باتجاه واحد وتمتلك طاقة حرة قياسية (ΔG°) سالبة على سبيل المثال تحول إنزيم فوسفوفركتوكاينيز-1 (PFK-1) في مسار الكلايكوليسيس كما في المعادلة الآتية:

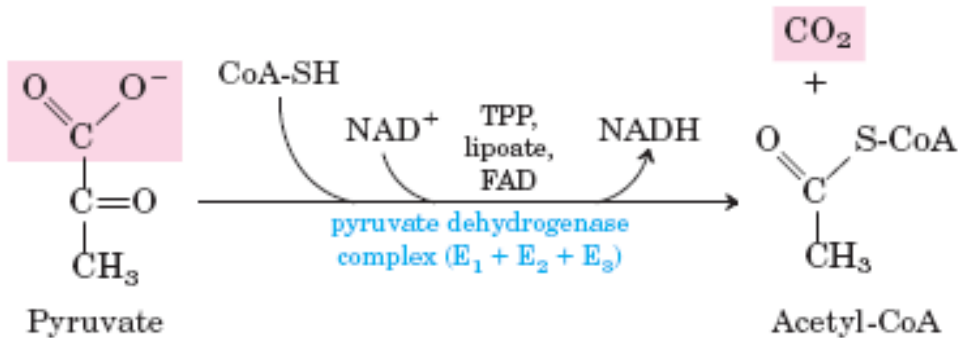


$$\Delta G'^{\circ} = -14.2 \text{ kJ/mol}$$

إذ تعد هذه الإنزيمات مواقع سيطرة تنظيمية يمكنها التحكم في اتجاه المسار الأيضي. وتتم السيطرة التنظيمية على الإنزيمات بطريقتين:

أ- التنظيم الألوستيري **Allosteric regulation**: إن الإنزيمات المنظمة تحتوي على موقعين الأول تحفيزي (الموقع الفعال) إذ ترتبط المادة الأساس فيه، والأخر تنظيمي ترتبط فيه إما المؤثر الموجب Positive effector فتزيد من فعالية الإنزيمات او المؤثر السالب Negative effector الذي يقلل من فعاليتهم (راجع الفصل العاشر من الجزء الأول).

ب- التحويلات التساهمية **Covalent modification**: تعد عملية التحويلات التساهمية (كالفسفرة مثلاً) لبعض الإنزيمات المنظمة مفتاح المسار في العمليات الأيضية فمثلاً إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد Pyruvate dehydrogenase complex الذي يعمل على تحويل البايروفيت الى أسيتايل مرافق الانزيم A (المعادلة أدناه) يثبط بالفسفرة ويتنشط بإزالة الفسفرة أما إنزيم كلايكوجين فوسفوريليز Glycogen phosphorylase فيتحفز بعملية الفسفرة وبالتالي تنتشط تفاعلات التيار وبإزالة الفسفرة تتوقف العملية (التي سيتم شرحها لاحقاً في عملية تقويض الكلايكوجين) فالتحويلات التساهمية ومنها الفسفرة وإزالة الفسفرة تعد احد الوسائل التنظيمية المهمة في العمليات الأيضية.



$$\Delta G'^{\circ} = -33.4 \text{ kJ/mol}$$

3- مستويات الإنزيم **Enzyme levels**: إن كمية الإنزيمات كذلك لها دور في السيطرة على المسارات الأيضية وتحدد أيضاً سرعة عملية البناء والهدم وان مستويات الإنزيم على الصعيد الجيني تتكون بعد تلقي إشارة عصبية موجهة الى الهرمون المعني والذي يرتبط مع DNA فيتم تحفيز الجين المسؤول عن تكوين مستوى معين من الإنزيم والذي يعمل على تنشيط مسار تفاعل متخصص أو تثبيطه.

4- الهرمونات: إن الهرمونات لها دور فعال أيضاً في السيطرة على المسارات الأيضية اذ تفرز من الغدد الصماء استجابة الى حالة غير طبيعية كالجوع أو الشبع أو الخوف فتتنشط بعض الإنزيمات المنظمة أو تنتبط فمثلاً يفرز هرمون الكلوكاكون في حالة الجوع مما ينشط إنزيم الكلايوجين فوسفوريليز فتتنشط عملية تقويض الكلايوجين، ويفرز هرمون الإنسولين في حالة الشبع فتتنشط إنزيمات الكلايوليسيس (تقويض سكر الكلوكوز) وتنتبط إنزيمات الكلوكونيوجنيزيس (بناء سكر الكلوكوز) وتفرز هرمونات الكاتيول أمين في حالة الخوف.

5- العمليات الأيضية تتم أيضاً استناداً الى نوعية الأعضاء في الجسم . فمثلاً هناك مسارات أیضية تتم في الكبد ولا تتم في العضلات مثل مسار بناء سكر الكلوكوز (الكلوكونيوجنيزيس) الذي يحدث في الكبد لبناء الكلوكوز ولا يحدث في العضلات لعدم وجود إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز Glucose 6-phosphatase الذي يعمل على تحويل كلوكوز 6- فوسفات الى الكلوكوز.

الإنزيمات في المسارات الأيضية

تستخدم المسارات الأيضية العديد من الإنزيمات ولكل منها وظيفة خاصة ولكن تسمية الإنزيم يمكن أن يدل على نوع التفاعل الذي يجري باذ يمكن من خلال التفاعل اشتقاق تسمية الإنزيم وبالعكس يمكن من تسمية الإنزيم اشتقاق التفاعل لذلك يفضل معرفة تسمية الإنزيمات التي تستعمل بشكل متكرر في المسارات الأيضية (راجع الفصل العاشر في الجزء الأول)، وفيما يأتي عرض لأنواع الإنزيمات مع وصف بسيط لها:

- 1- **كاربوكسيليز Carboxylase**: تعمل على إضافة CO_2 الى مادة الأساس بوجود البايوتين Biotin.
- 2- **ديكاربوكسيليز Decarboxylase**: تعمل على حذف CO_2 من مادة الأساس بوجود الثايمين بايروفوسفات TPP.
- 3- **كاينيز Kinase**: تعمل على إضافة مجموعة الفوسفات الى مادة الأساس بوجود ATP وعنصر المغنيسيوم Mg^{++} (او عنصر المنغنيز Mn^{++}).
- 4- **فوسفوريليز Phosphorylase**: تعمل على إضافة مجموعة فوسفات من الفوسفات اللاعضوية الى مادة الأساس (بعدم وجود ATP).
- 5- **لايگيز Ligase**: تعمل على ربط جزيئين معاً.
- 6- **هايديرتيز Hydratase**: تعمل على إضافة الماء الى الأصرة المزدوجة في مادة الأساس.

- 7- ديهيدراتيز **Dehydratase**: تعمل على إزالة الماء لتكوين أصرة مزدوجة في مادة الأساس.
- 8- هايدروليز **Hydrolase**: تعمل على التحلل المائي بإضافة الماء لكسر أو اصر معينة.
- 9- إستريز **Esterase**: تعمل على التحلل المائي لأصرة إستر لتكوين كحول وحامض كربوكسيلي.
- 10- هيدروكسليز **Hydroxylase**: تعمل على إضافة مجموعة الهيدروكسيل ($-OH$) الى مادة الأساس بوجود فيتامين C .
- 11- سنثيز **Synthase**: تعمل على ربط جزيئتين مع بعض (بناء) بدون تحلل أصرة بايروفوسفات Pyrophosphate (بدون استخدام جزيئة ATP).
- 12- سنثتيز **Synthase**: تعمل على ربط جزيئتين مع بعض (بناء) باستخدام جزيئة ATP.
- 13- أوكسيديز **Oxidase** : تعمل على أكسدة مادة الأساس بإضافة O_2 وإزاحة ذرتي هيدروجين منها وبوجود مرافق إنزيمي مؤكسد.
- 14- ريدكتيز **Reductase** : تعمل على اختزال مادة الأساس بإضافة ذرتي هيدروجين إليها وبوجود مرافق إنزيمي مختزل ($NADH$).
- 15- ديهيدروجينيز **Dehydrogenase** : تعمل على إزالة ذرتي هيدروجين من مادة الأساس وبوجود مرافق إنزيمي مؤكسد (NAD^+).
- 16- أوكسيجينيز **Oxygenase**: تعمل على إدخال O_2 الى مادة الأساس.
- 17- ترانس أمينيز **Transaminase**(وتعرف أيضاً بأمينو ترانسفيريز **Amino transferase**): تعمل على نقل مجموعة الأمين من الأحماض الأمينية الى الأحماض الكيتونية وبوجود فيتامين B_6 (بيرووكسال فوسفات).
- 18- ترانسفيريز **Transferase**: تعمل على نقل مجاميع وتختلف تسميتها باختلاف نوعية المجموعة التي تعمل على نقلها فعلى سبيل المثال تسمى مثيل ترانسفيريز **Methyl transferase** عند نقل مجموعة المثل ($-CH_3$) او فوسفوترانسفيريز **Phospho transferase** عند نقل مجموعة الفوسفات.
- 19- ميوتيز **Mutase**: تعمل على نقل مجموعة من موقع الى آخر ضمن نفس جزيئة مادة الأساس.
- 20- أيزوميريز **Isomerase**: تعمل على تحويل (تغيير) المتناظرات **Isomers** فيما بينهما ضمن نفس مادة الأساس، على سبيل المثال تحويل الكلوكوز-6- فوسفات الى فركتوز 6- فوسفات وبالعكس.
- 20- راسيميز **Racimase**: تعمل على تحول المركب من D (متماثل يمين الاتجاه **Dextro**) الى L (متماثل يسار الاتجاه **Levo**) او بالعكس.

أيض الكربوهيدرات

تدخل الكربوهيدرات في عمليات أيضية مختلفة ولكل من هذه العمليات غايات وأهداف معينة تختلف باختلاف الحالة الفسيولوجية التي يمر بها الكائن الحي وفيما يأتي عرض لأهم العمليات الأيضية للكربوهيدرات:

- 1- مسار الكلايكلوليسيس Glycolysis pathway أو يسمى مسار إيمبدين مايرهوف Embden- Meyerhof pathway.
- 2- دورة الحامض الثلاثي الكربوكسيل Tricarboxylic acid cycle أو تسمى دورة كريبس Krebs cycle أو تسمى دورة حامض الستريك Citric acid cycle.
- 3- دورة الكلايوكسليت Glyoxylate cycle.
- 4- مسار الفوسفوكلوكونيت Phosphogluconate pathway أو تحويلة الهيكسوز أحادي الفوسفات Hexose monophosphate shunt أو مسار البننتوز فوسفات Pentose phosphate pathway.
- 5- انتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية Electron transport and oxidative phosphorylation.
- 6- مسار تقويض الكلايوجين (الكلايوجينوليسيس) Glycogenolysis pathway.
- 7- مسار بناء الكلايوجين (الكلايوجينيزيس) Glycogenesis pathway.
- 8- مسار بناء الكلوكونز (الكلوكونيوجينيزيس) Gluconeogenesis pathway.
- 9- دورة مادة الأساس Substrate cycle.
- 10- عملية التركيب الضوئي Photosynthesis.

مسار الكلايكلوليسيس Glycolysis

1- تعريفه:

يعرف مسار الكلايكلوليسيس بأنه عملية تقويض السكريات الأحادية كالكلوكوز والفركتوز والكالكتوز والمانوز. والذي يعد المسار الرئيس والأول لتقويض الكربوهيدرات ويعرف أيضاً بمسار إيمبدين مايرهوف Embden - Meyerhof pathway لاكتشافهما المسار.

2- موقع المسار في الجسم: إن جميع أنسجة الجسم تحتوي على إنزيمات الكلايكلوليسيس وهي قادرة على أكسدة الكلوكونز.

3- موقع المسار في الخلية: الساييتوبلازم (الساييتوسول Cytosol).

4- المعادلة الكلية لمسار الكلايكوليسيس:



5- الغاية من المسار: إن الغاية من الكلايكوليسيس تكمن فيما يأتي:

- أ- توليد جزيئين من جزيئات ATP وجزيئين من القوى المختزلة على شكل NADH.
- ب- إنتاج جزيئين من حامض البايروفيت Pyruvate البالغة الأهمية.
- ج- تكوين مركبات وسطية تستخدم لأغراض بناء مركبات كيميائية أخرى مهمة. فعلى سبيل المثال يستخدم كلسيرول 3- فوسفات لبناء الدهون (ثلاثي أسيل الكليسيرول Triacylglycerol) والدهون المفسفرة Phospholipids .

6- مخطط مسار الكلايكوليسيس:

عند ملاحظة المخطط العام لمسار الكلايكوليسيس (الشكل 1-2) يمكن تقسيمه إلى مرحلتين:

المرحلة الأولى: يتم فيها استهلاك جزيئين من جزيئات ATP، من خلال استخدامها في :

أ- فسفرة الكلوكوز وتحوله إلى كلوكوز 6- فوسفات.

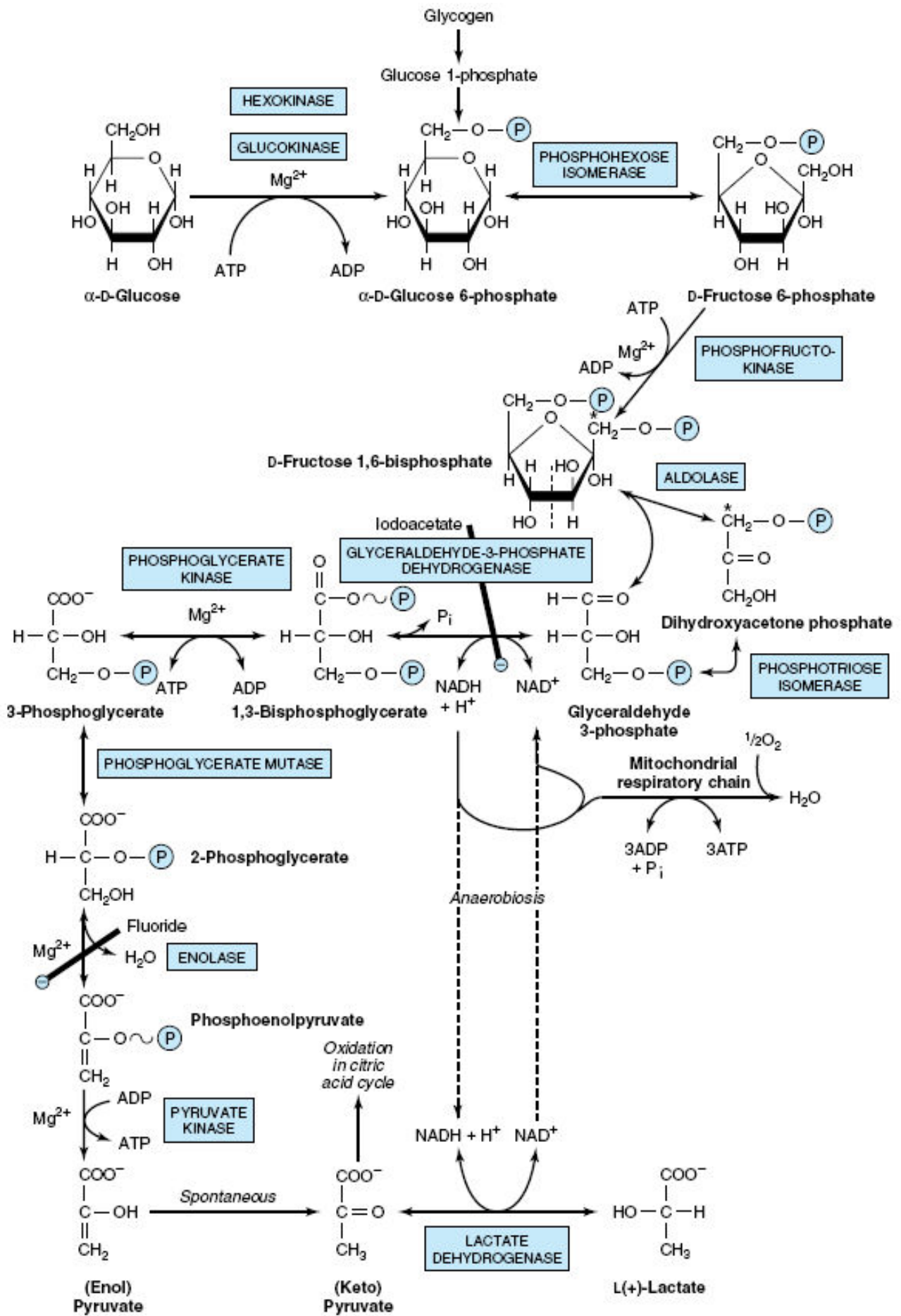
ب- فسفرة فركتوز 6- فوسفات وتحولها إلى فركتوز 1،6- ثنائي الفوسفات.

المرحلة الثانية: يتم فيها توليد أربع جزيئات من ATP خلال:

أ- تحول 1،3- ثنائي فوسفوكليسيريت إلى 3- فوسفوكليسيريت.

ب- تحول فوسفواينول بايروفيت إلى البايروفيت.

ولكون كل جزيئة من جزيئات التحول هذه هي عبارة عن جزيئين ناتجة من عملية تحول فركتوز 1، 6- ثنائي الفوسفات وبالتالي فكل عملية ينتج عنها جزيئين من ATP ويكون مجموع جزيئات ATP الناتجة هي أربعة وعند إجراء عملية طرح جزيئان من ATP المستهلكة في المرحلة الأولى تكون المحصلة النهائية هي إنتاج جزيئين من ATP في مسار الكلايكوليسيس.

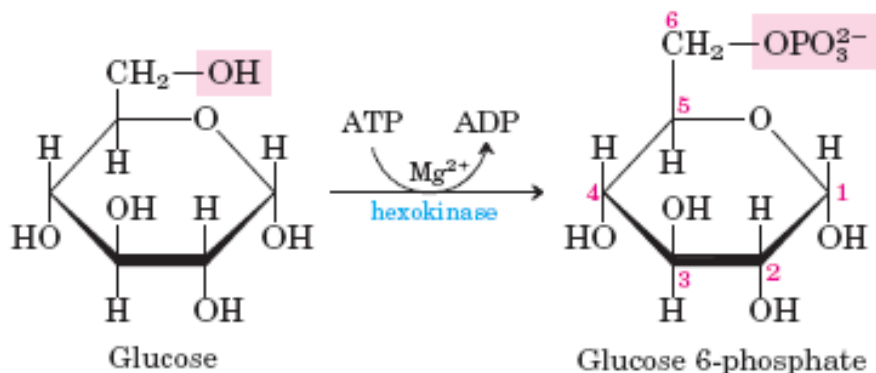


الشكل (2-1): مسار الكلايكونيسيس.

7- الخطوات التفصيلية لمسار الكلايوليسيس

أ- فسفرة الكلوكوز:

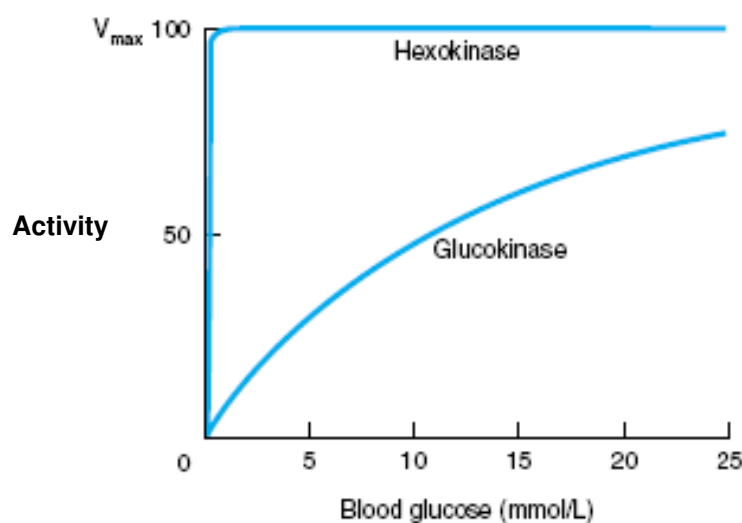
تتم فسفرة الكلوكوز باستخدام جزيئة ATP وإنزيم هيكسوكاينيز Hexokinase لتكوين كلوكوز-6 فوسفات ويلاحظ بأن التفاعل غير عكسي وقيمة $\Delta G'^{\circ}$ مساوية إلى (-16.7 kJ/mol) ويحتاج إلى المغنيسيوم Mg^{++} (او المنغنيز Mn^{++}) بوصفه عاملاً مرافقاً للإنزيم (يلاحظ أن كل إنزيمات الكاينيز Kinase تحتاج Mg^{++} او Mn^{++} بوصفها مرافقات إنزيمية في التفاعلات اذ تكون معقدات مع جزيئة ATP خلال التفاعل).



$$\Delta G'^{\circ} = -16.7 \text{ kJ/mol}$$

هناك نوعان من الإنزيمات يحفزان هذا التحول وهما:

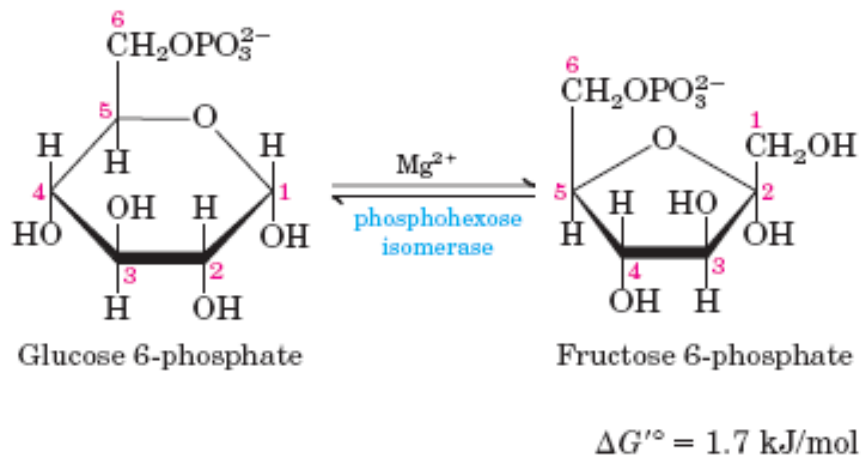
i- إنزيم هيكسوكاينيز Hexokinase، وهو إنزيم غير تخصصي أي يعمل على فسفرة جميع السكريات السداسية مثل: D - كلوكوز و D - فركتوز و D - مانوز ويوجد في كافة الأنسجة كالعضلات والكبد والدماغ والأنسجة الدهنية ويكون نشطاً في التراكيز الواطئة من السكريات السداسية (عندما يكون تركيز الكلوكوز أقل من 5 ملي مول) وله قيمة K_m مساوية إلى 0.05 ملي مول وليس له علاقة ببدء السكر (الشكل 2-2).



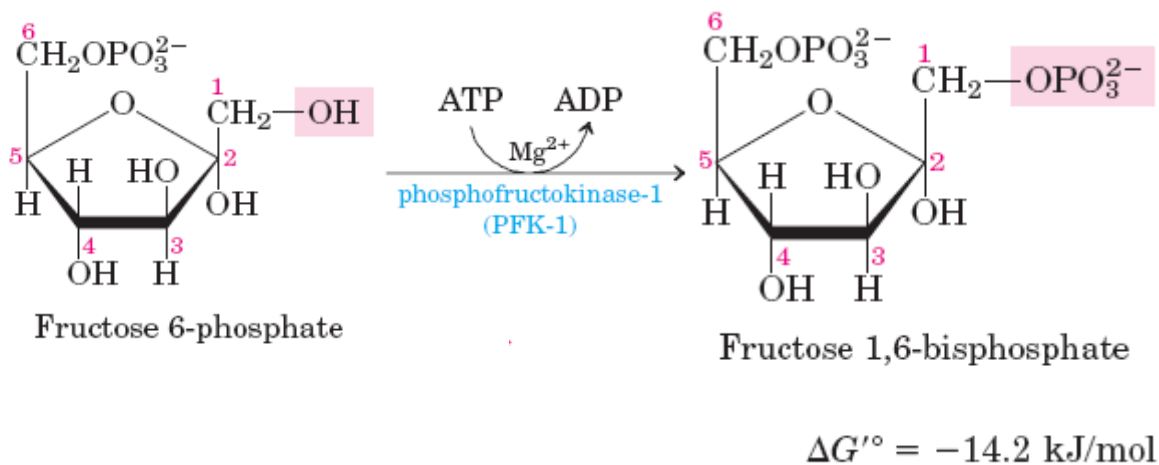
الشكل (2-2): الاختلاف في فعالية إنزيمي الهيكسوكاينيز Hexokinase والكلوكوكاينيز Glucokinase عند فسفرة الكلوكوز مع زيادة تركيز الكلوكوز في الدم.

ii- إنزيم كلوكوكاينيز **Glucokinase**، وهو إنزيم تخصصي أي يعمل على فسفرة D - كلوكوز فقط وموجود في أنسجة الكبد ويكون نشطاً في التراكيز العالية من الكلوكوز (عندما يكون تركيز الكلوكوز أكثر من 5 ملي مول) وله قيمة K_m مساوية إلى 10 ملي مول. وتكون فعالية الإنزيم ضعيفة أو معدومة في مرضى داء السكر.

ب- تحول كلوكوز 6- فوسفات الى فركتوز 6- فوسفات بوساطة إنزيم فوسفوهيكسوز أيزوميريز Phosphohexose isomerase وهو تحول عكسي وأن قيمة ΔG° تساوي 1.7 kJ/mol ويحتاج إلى أيونات المغنسيوم أو المنغنيز لعمله، لاحظ المعادلة الآتية:

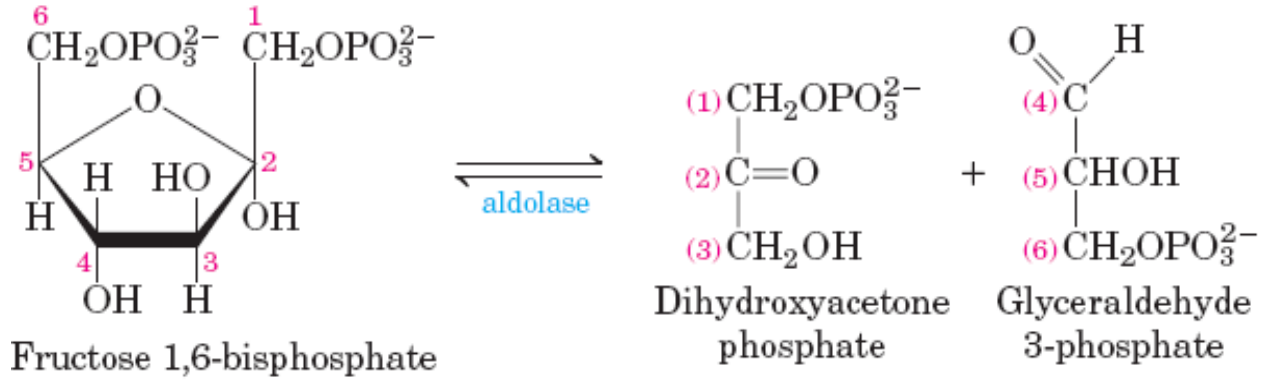


ج- فسفرة فركتوز 6- فوسفات إلى فركتوز 1,6- ثنائي الفوسفات بوساطة إنزيم فوسفوفركتوكاينيز-1 Phosphofructokinase-1 (PFK-1) الذي يستخدم جزيئة ATP وعنصر المغنسيوم Mg^{++} وان قيمة ΔG° تساوي (- 14.2 kJ/mol) كما في المعادلة الآتية:



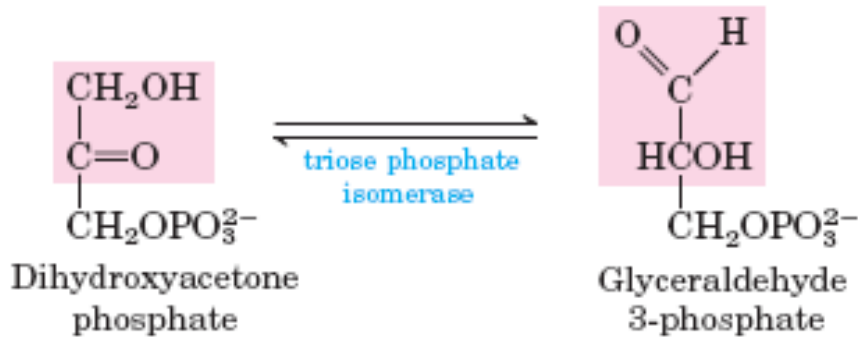
ومن قيمة ΔG° السالبة للإنزيم يتبين بأن التفاعل غير عكسي ومن المعلوم بأن كل التفاعلات غير العكسية تعد نقاطاً تنظيمية في المسارات الأيضية ومنها إنزيم PFK-1 وتعد مفتاحاً لتنظيم مسار الكلايكلوليسيس لجميع السكريات السداسية اذ تمر من خلال هذه الإنزيم.

د- انشطار جزيئة فركتوز 6،1- ثنائي الفوسفات بين ذرة كاربون 3 و ذرة كاربون 4 وتحولها الى كلسيرألديهيد 3- فوسفات Glyceraldehyde 3-phosphate وثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات Dihydroxyacetone phosphate بواسطة إنزيم الألدوليز Aldolase وإن المركبين الناتجين يعدان من السكريات الثلاثية الفوسفاتية، ويعد هذا التفاعل من التفاعلات العكسية (ويسمى بتكاثف ألدول) كما في المعادلة الآتية:



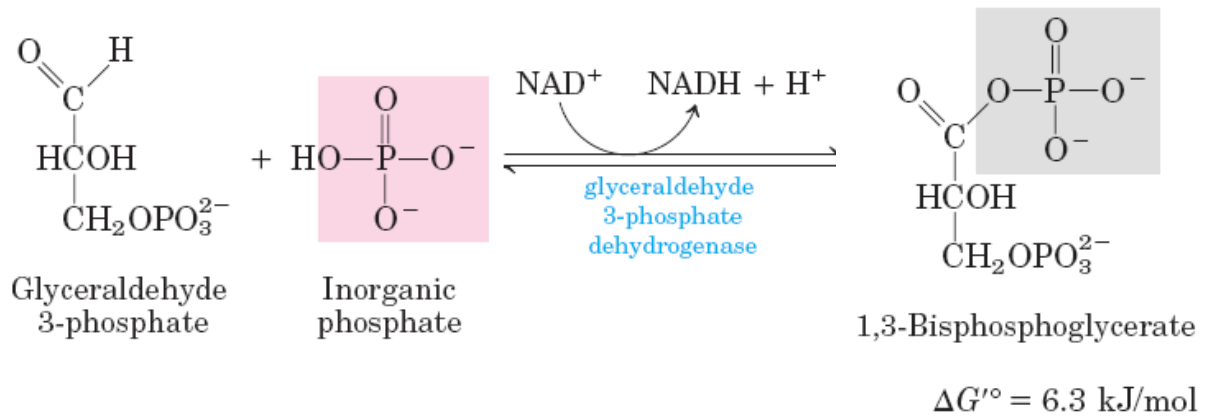
$$\Delta G'^{\circ} = 23.8 \text{ kJ/mol}$$

ه- لكي يتمكن ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات من مواصلة مسار الكلايكلوليسيس يتحول إلى كلسيرألديهيد 3- فوسفات بفعل إنزيم ترايوز فوسفات أيزوميريز Triose phosphate isomerase كما في المعادلة أدناه:



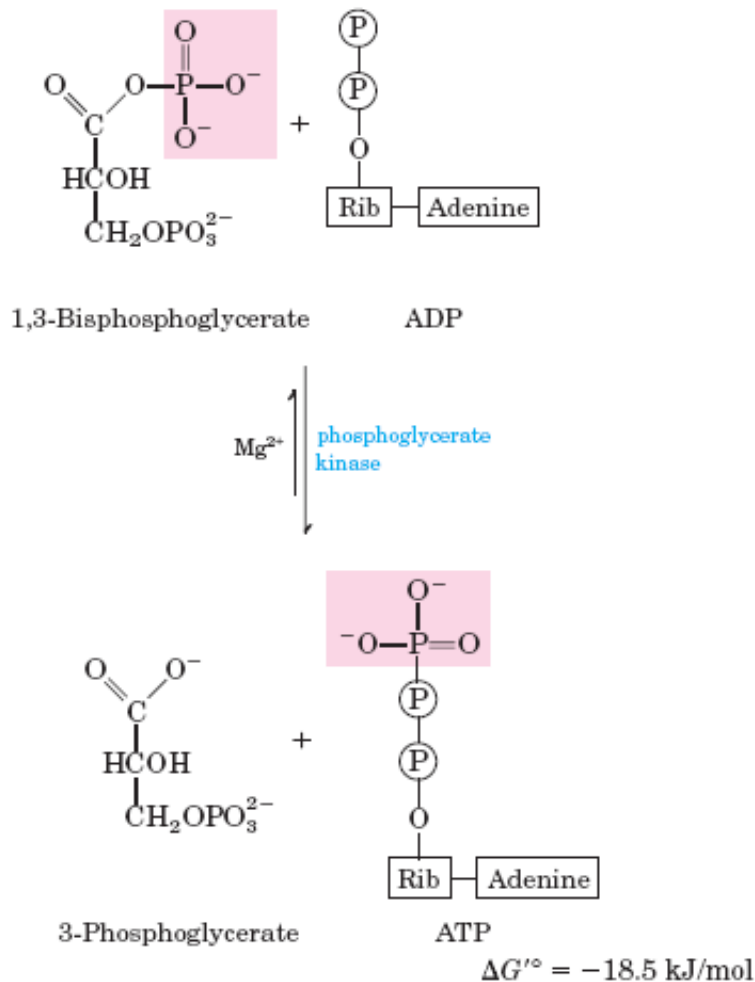
$$\Delta G'^{\circ} = 7.5 \text{ kJ/mol}$$

و- أكسدة كلسيرألديهيد 3- فوسفات إلى 3،1- ثنائي فوسفوكليسيريت بواسطة إنزيم كلسيرألديهيد 3- فوسفات ديهيدروجينيز Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase التي تحتاج المرافق الإنزيمي NAD^+ ومجموعة فوسفات لاعضوية منتجاً من عملية الأكسدة جزيئة واحدة من NADH ويعد هذا التفاعل من أول التفاعلات التي تنتج طاقة وأول تفاعل أكسدة واختزال في المسار لاحظ المعادلة الآتية:

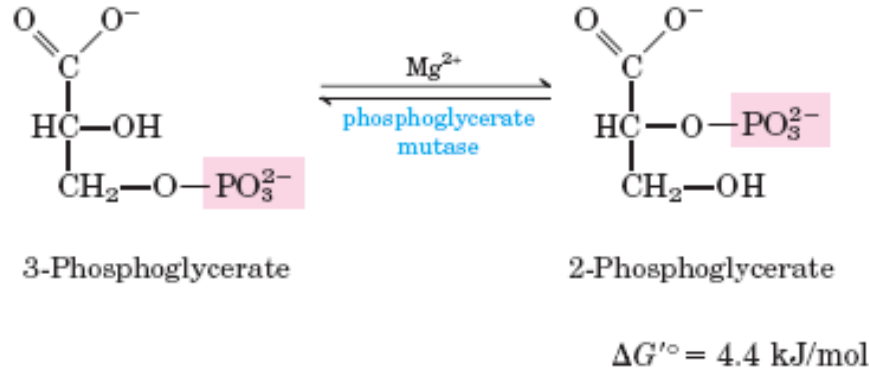


يمكن أن ينتبط إنزيم كلسيرألديهيد 3- فوسفات ديهيدروجيناز بوساطة الأيودوأسيتيت أو الفلزات الثقيلة التي ترتبط مع مجموعة الثايول (السلفهيدريل -SH) الضرورية لعمله.

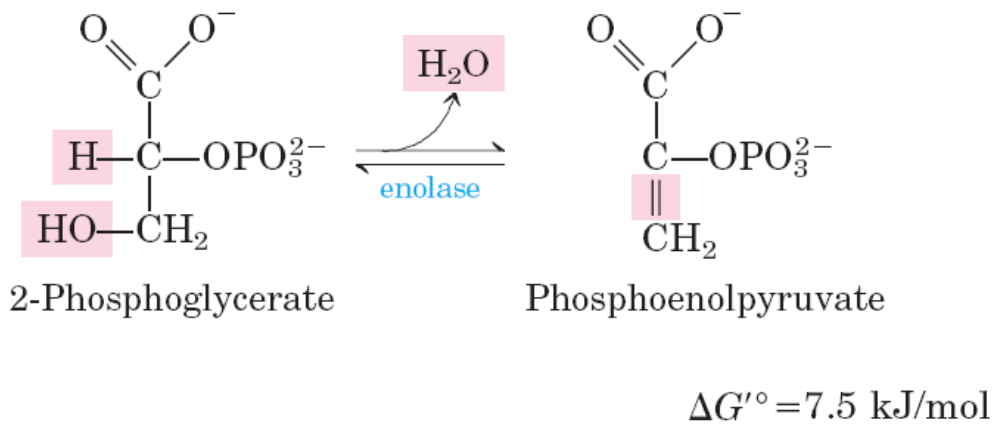
ي- تحول 1،3- ثنائي فوسفوكلسيريت إلى 3- فوسفوكلسيريت باستخدام إنزيم فوسفوكلسيريت كاينيز Phosphoglycerate kinase بوجود ايون المغنيسيوم لينتج من هذا التحول جزيئة واحدة من ATP وهو من التفاعلات العكسية كما يلاحظ في المعادلة أدناه:



ك- تحول 3- فوسفوكلسيريت إلى 2- فوسفوكلسيريت بوساطة إنزيم فوسفوكلسيريت ميوتيز Phosphoglycerate mutase الذي ينقل مجموعة الفوسفات من الموقع 3 إلى الموقع 2 (المعادلة أدناه) ويعد التفاعل عكسياً كما يلاحظ من قيمة $\Delta G'^{\circ}$ التي تساوي 4.4 كيلو جول/مول:



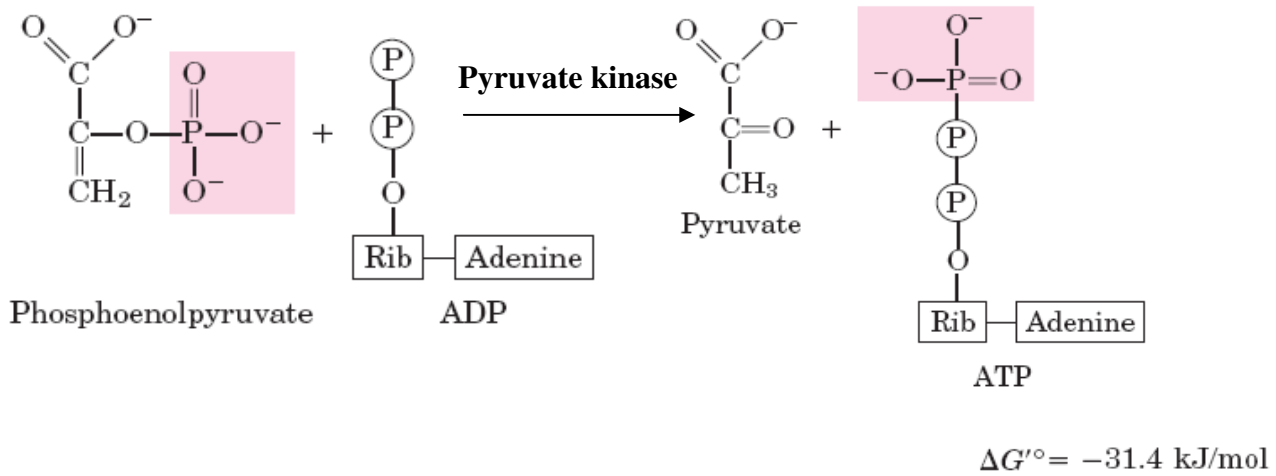
ل- إزالة جزيئة الماء من 2- فوسفوكلسيريت وتكوين الفوسفواينول بايروفيت بفعل إنزيم الإينوليز Enolase وبوجود المرافق الإنزيمي Mg^{++} أو Mn^{++} (لاحظ المعادلة أدناه) ويعد المركب الناتج من المركبات الغنية بالطاقة لامتلاكه أصرة فوسفات ذات طاقة عالية (7.5 كيلو جول/مول) لذا فإن تحلله سيؤدي إلى تكوين ATP التي تحتاج إلى 7.3 كيلو سعرة/مول لتكوينها كما سيلاحظ في التحول القادم.



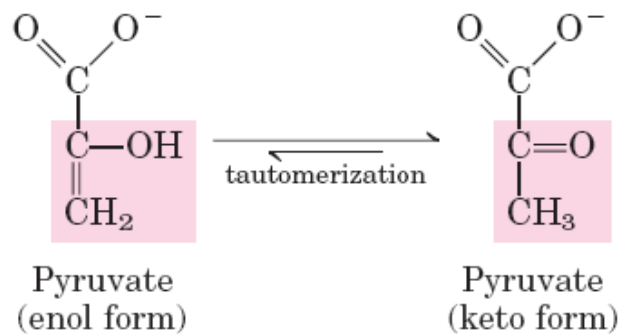
يمكن تثبيط عمل الإينوليز بأملح الفلوريد، لذلك عند قياس تركيز الكلوكوز في الدم يضاف فلوريد الصوديوم NaF بتركيز معين لمنع انخفاض تركيز الكلوكوز بإيقاف مسار الكلايكوليسيس (يضاف NaF خاصةً عند ترك العينة لفترة زمنية طويلة ويمكن تجنب هذه الحالة بعملية فصل البلازما أو المصل بعد عملية سحب الدم بدون إضافة NaF).

م- تحول فوسفواينول بايروفيت إلى البايروفيت بوساطة إنزيم بايروفيت كاينيز Pyruvate kinase (التي تحتاج إلى أيونات البوتاسيوم مع المغنيسيوم أو المنغيزين) لإنتاج جزيئة ATP بعد انتقال

مجموعة الفوسفات (PO_4^{2-}) من الفوسفواينول بايروفيت إلى ADP ليكون ATP. أن إنزيم بايروفيت كائيز يعد من الإنزيمات المنظمة وان التفاعل من التفاعلات غير العكسية (فقيمة $\Delta G'$ تساوي -31.4 كيلو جول/مول) كما في المعادلة الآتية:

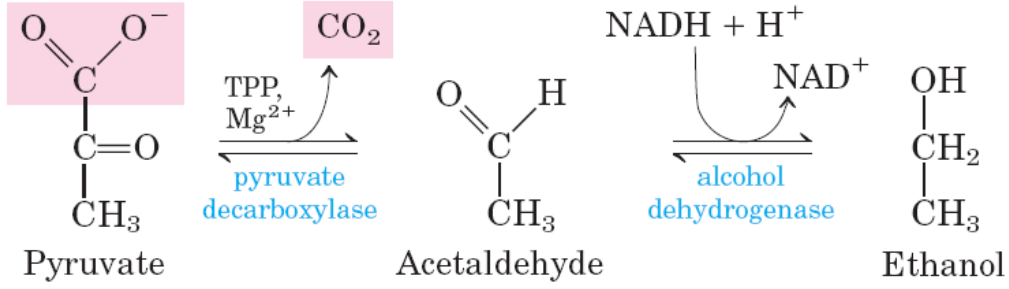


في بداية هذا التحول يتكون البايروفيت على صيغة الإينول (Enol) غير المستقر (غير ثابت) والذي يتحول إلى صيغة الكيتو (Keto) للبايروفيت الأكثر استقرارا بعملية الأزمره (التوترية) Tautomerization كما في المعادلة الآتية:

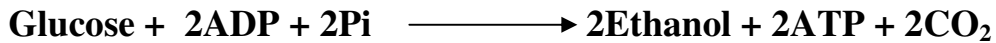


إن جزيئة البايروفيت الناتجة من مسار الكلايكلولسيس لها تحولات واتجاهات مختلفة استناداً الى طبيعة الكائن الحي والطبيعة الفسيولوجية التي يمر بها وهذه التحولات هي كالتالي:

1- تحول البايروفيت إلى الإيثانول في الخميرة وعدة كائنات مجهرية بمعزل عن الهواء Anaerobic (لا تتم في الإنسان) وتتم بخطوتين، في الخطوة الأولى إزالة مجموعة الكربوكسيل من البايروفيت وتحولها إلى اسيتالديهايد بوساطة إنزيم بايروفيت ديكاربوكسليز Pyruvate decarboxylase كما يلاحظ في المعادلة الآتية، الذي يحتاج إلى المرافق الإنزيمي TPP (ثايمين بايروفوسفات) وأيون المغنيسيوم Mg^{++} ، أما في الخطوة الثانية فيتم فيها اختزال اسيتالديهايد إلى الإيثانول بوساطة إنزيم الكحول ديهيدروجينيز Alcohol dehydrogenase بوجود المرافق الإنزيمي NADH وأيون الخارصين:

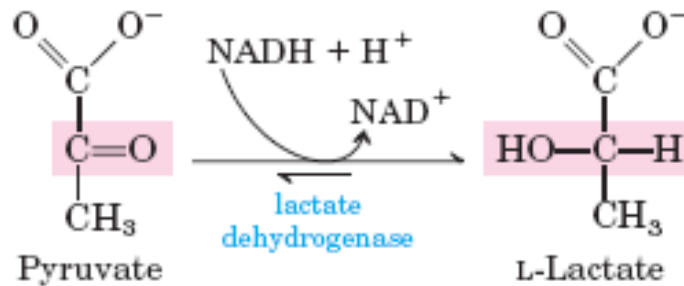


اذ يمكن كتابة المعادلة العامة لعملية تحول الكلوكوز إلى الإيثانول كما يأتي:

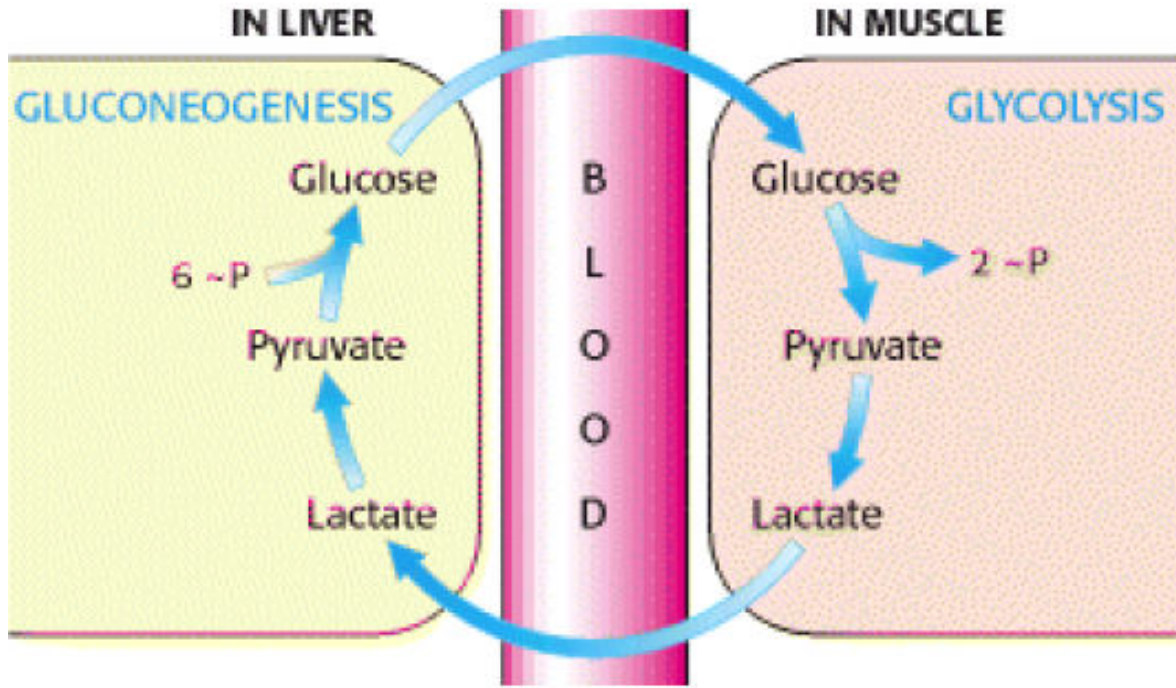


إذ يلاحظ من المعادلة السابقة عدم حصول محصلة أكسدة واختزال لان NADH الناتج من أكسدة كلسيرألديهيد 3- فوسفات إلى 1، 3- فوسفوكلسيريت سيتم استخدامه في تحول الالسيثألديهيد إلى الإيثانول.

2- تحول البايروفيت إلى لاكتيت في عدد كبير من الكائنات المجهرية فضلاً عن حدوثها في الكائنات الراقية (مثل الإنسان) عندما يكون الأوكسجين بكميات قليلة Hypoxia كما في حالة النشاط العضلي الكبير اذ يختزل البايروفيت إلى لاكتيت بواسطة إنزيم لاكتيت ديهيدروجينيز Lactate dehydrogenase التي تحتوي على المرافق الإنزيمي NADH كما في المعادلة أدناه:

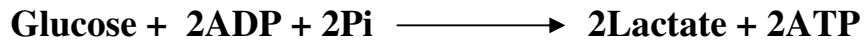


ومن الجدير بالملاحظة انه عند حصول نشاط عضلي كبير فإن كمية الأوكسجين في العضلات تكون قليلة جداً باذ لا يمكن أن تصل إلى الماييتوكونديريا لأكسدة NADH الناتج من مسار الكلايكلوليسيس، وفي هذه الحالة فإن إنزيم اللاكتيت ديهيدروجينيز من نوع LDH-M_4 (مصدرها العضلات) (راجع الفصل العاشر من الجزء الأول) تحول كمية كبيرة من البايروفيت إلى اللاكتيت الذي ينتقل عن طريق الدم إلى الكبد ويتحول اللاكتيت هناك إلى البايروفيت ومن ثم إلى الكلوكوز بواسطة مسار الكلوكونيوجينيزيس Gluconeogenesis فيدخل الكلوكوز مرة أخرى عن طريق الدم إلى العضلات وتدعى هذه الدورة بدورة كوري Cori cycle التي تسمح للعضلات بأن تؤدي وظيفتها بمعزل عن الهواء الموضحة في الشكل (2-3):



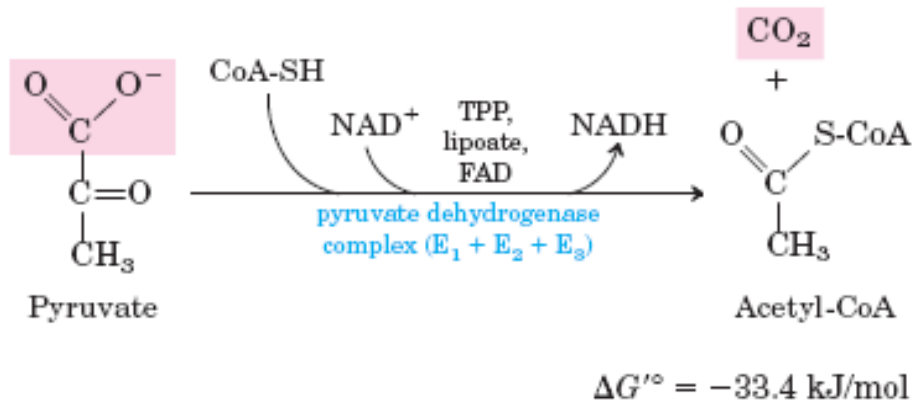
الشكل (2-3): دورة كوري.

ويمكن كتابة المعادلة العامة لتحويل الكلوكوز إلى اللاكتيت كما يأتي :



إذ يلاحظ من المعادلة أعلاه أيضا عدم حصول محصلة أكسدة واختزال لان NADH الناتج من أكسدة كلسير ألددهايد 3- فوسفات إلى 1، 3- فوسفوكلسيريت سيعاد استخدامه في تحول البايروفيت إلى اللاكتيت.

3- تحول البايروفيت إلى أسيتايل مرافق الإنزيم A (Acetyl-CoA) الذي يتكون داخل المايٲوكونديريا بعملية الأكسدة وحذف مجموعة الكربوكسيل للبايروفيت بواسطة إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد Pyruvate dehydrogenase complex (المعادلة أدناه) والتي ينتج عنها أيضا NADH وهذا التفاعل يعد من التفاعلات غير العكسية إذ قيمة ΔG° تساوي -33.4 كيلو جول/مول.



إن عملية التحول هذه لها أهميتها من خلال دخولها دورة كربس (دورة حامض الستريك) وبالتالي إنتاج طاقة على شكل GTP وقوى مختزلة (NADH و FADH₂) التي يمكن أن تدخل سلسلة نقل الإلكترونات لإنتاج الطاقة. ويمكن كتابة المعادلة العامة لتحول الكلوكوز إلى الأسيتايل CoA كما يأتي:



lec 5

8- تنظيم مسار الكلايكوليسيس:

هناك ثلاثة إنزيمات غير عكسية كما تم الإشارة إليها آنفاً والتي تعد نقاط سيطرة تنظم مسار الكلايكوليسيس والتي تنتشط أو تنتبط فعاليتهم اعتماداً على عوامل عدة فضلاً عن التنشيط بالتغذية المرتدة Feedback inhibition وهذه الإنزيمات كالاتي:

أ- هيكسوكاينيز **Hexokinase**: ينتبط بواسطة التراكيز العالية للكلوكوز 6- فوسفات.
 ب- فوسفوفركتو كاينيز-1: يلعب هذا الإنزيم دوراً مهماً في تنظيم مسار الكلايكوليسيس الذي يعد مفتاح المسار ويعد هذا الإنزيم من الإنزيمات المنظمة الألوسستيرية الذي يحتوي على الموقع الفعال Active site والموقع المنظم Regulatory site. ينتبط الإنزيم بالتراكيز العالية من ATP وستريت والأحماض الدهنية (التي تعد وقوداً Fuels وبدائل للسكريات) في حين يتحفز الإنزيم بالمواد الأولية لتكوين الطاقة مثل AMP و ADP وكذلك تنتشط بالتراكيز الواطئة من فركتوز 6،2 - ثنائي الفوسفات التي سيأتي ذكرها لاحقاً.

ج- بايروفيت كاينيز **Pyruvate kinase**: ينتبط هذا الإنزيم بالتراكيز العالية من AMP و ATP وستريت والأمين والأسيتايل مرافق الإنزيم A والأحماض الدهنية ويتنشط بالفركتوز 6،1 - ثنائي الفوسفات (علل لماذا يعد الحامض الأميني ألانين مثبطاً لإنزيم البايروفيت كاينيز؟).

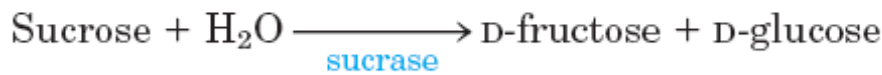
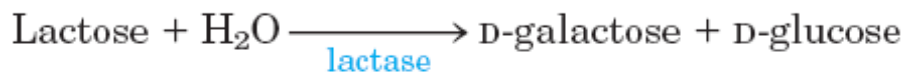
فضلاً عن ذلك تعد نسبة $\frac{ADP}{ATP}$ داخل الخلية من أهم عوامل السيطرة على المسار فعندما تكون هذه النسبة عالية، أي في حالة كون كمية ATP قليلة، ينتشط مسار الكلايكوليسيس لتكوين ATP وكذلك NADH التي تتحول إلى جزيئات ATP خلال عملية انتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية في الماييتوكوندريا، أما إذا كانت النسبة واطئة أي في حالة زيادة ADP و AMP (المواد الأولية لإنتاج الطاقة) فينتشط مسار الكلايكوليسيس من خلال تنشيط إنزيم فوسفوفركتو كايينيز.

9- ملاحظات عن مسار الكلايكوليسيس.

أ- دخول السكريات المتعددة (النشا والكلايكوجين) والثنائية والأحادية (غير الكلوكوز) في مسار الكلايكوليسيس.

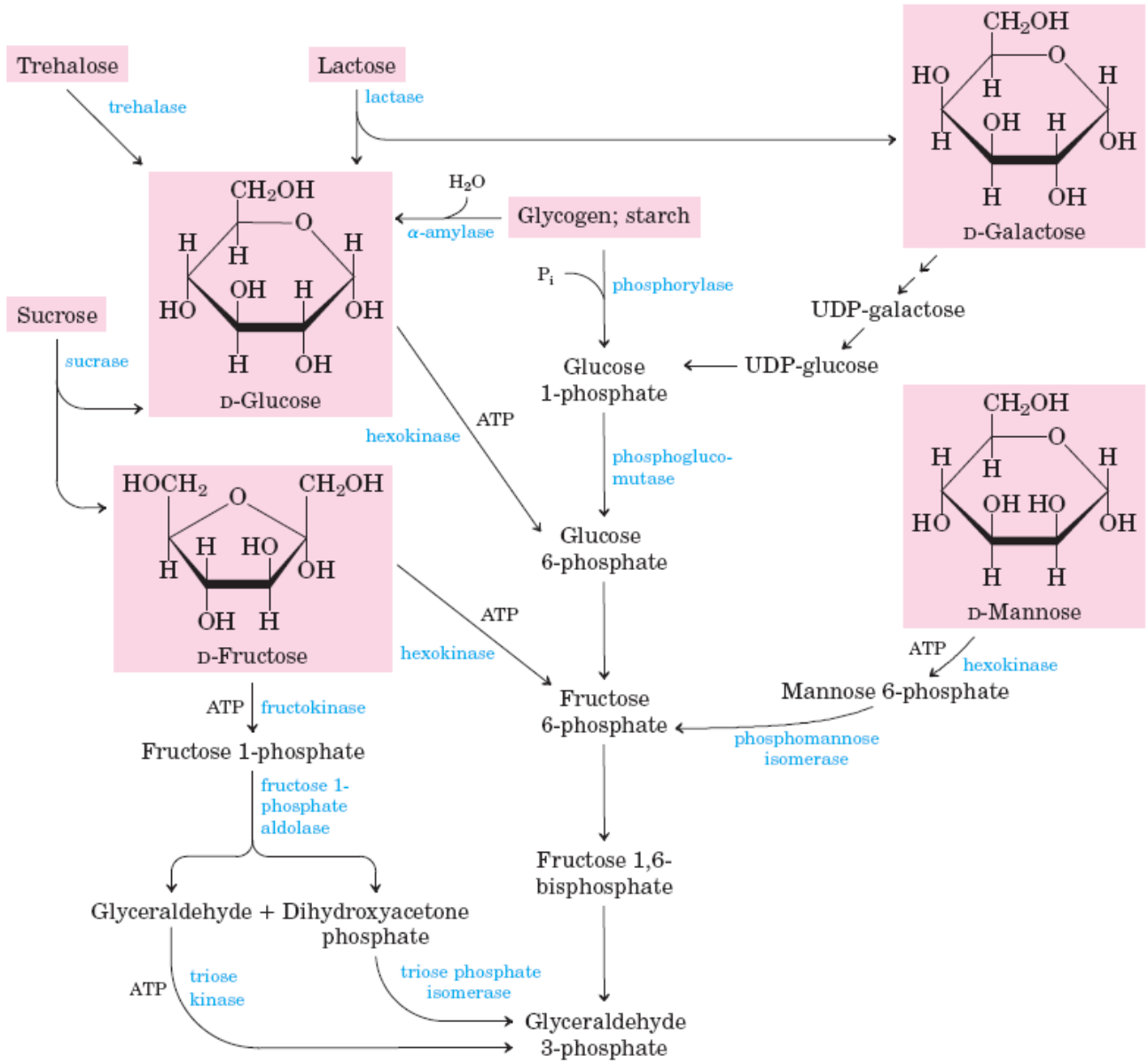
إن السكريات المتعددة مثل النشا والكلايكوجين تتحلل بمسارين إذ يمكنها أن تتحلل بفعل إنزيم ألفا-أميليز α -amylase لتتحول إلى الكلوكوز أو يمكن أن تتحول بفعل إنزيم فوسفوريليز Phosphorylase إلى كلوكوز 1- فوسفات والذي يعاني الأخير من تفاعل أزمره بفعل إنزيم فوسفوكلوكو ميوتيز ليتحول إلى كلوكوز 6- فوسفات داخلا مسار الكلايكوليسيس ليتم تقويضه (لاحظ الشكل 4-2).

تتحلل السكريات الثنائية المالتوز واللاكتوز والسكروروز إنزيمياً في الأمعاء الدقيقة لتتحول إلى سكريات أحادية باستخدام إنزيمات المالتيز Maltase واللاكتيز Lactase والسكريز Sucrase على التوالي وكذلك يتحلل تريهالوز بفعل إنزيم تريهاليز Trehalase وكما في المعادلات الآتية:



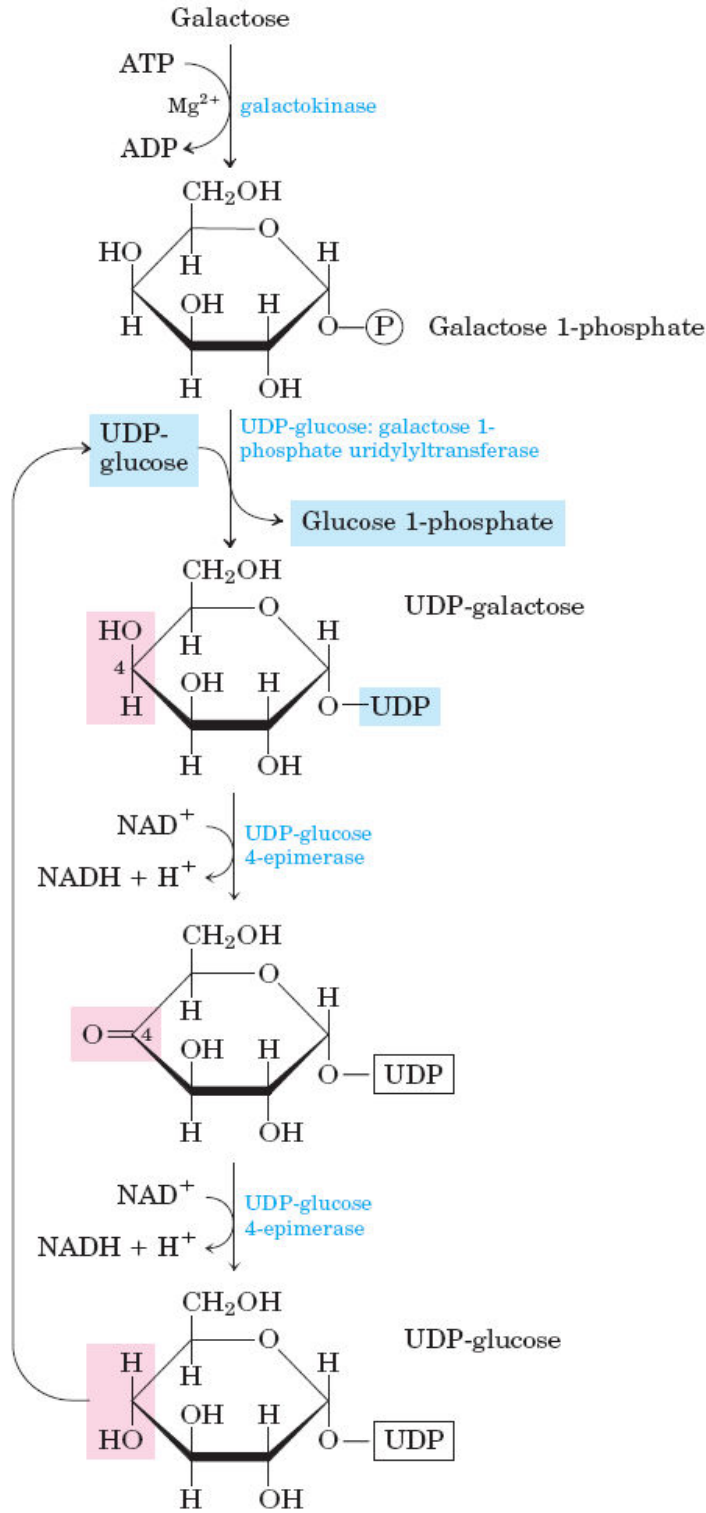
وباستخدام إنزيم الهيكسوكاينيز يتم فسفرة الفركتوز والمانوز إلى الفركتوز 6 - فوسفات والمانوز 6 - فوسفات على التوالي. يدخل الفركتوز 6- فوسفات مسار الكلايكوليسيس مباشرة أما المانوز 6- فوسفات فيعاني تناظراً (أزمره) بوساطة إنزيم فوسفوهيكسوز أيزوميريز منتجاً فركتوز 6- فوسفات ليُدخل مسار الكلايكوليسيس، كما يمكن بفعل إنزيم فركتوكاينيز Fructokinase أن يجعل الفركتوز يتحول

الى فركتوز 1- فوسفات والذي يعاني الأخير تحولاً الى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات وكليسرالديهايد بفعل إنزيم فركتوز 1- فوسفات ألدوليز Fructose 1-phosphate aldolase لاحظ الشكل الآتي:



الشكل (2-4): تحول السكريات المتعددة والثنائية والأحادية الوحدات ودخولها في مسار الكلايكلوليسيس.

إن السكر الأحادي الكلاكتوز يتم فسفرته بواسطة إنزيم كلاكوتوكاينيز Galactokinase ليكون كالاكتوز 1- فوسفات والذي يتحول إلى كلوكوز 1- فوسفات بواسطة عدة تفاعلات والمشار إليها كما في الشكل (2-5)، اذ يتفاعل كالاكتوز 1- فوسفات مع يوردين ثنائي فوسفوكلوكوز UDP-glucose ليتكون كلوكوز 1- فوسفات بفعل إنزيم كالاكتوز 1- فوسفات يورديل ترانسفيريز Galactose 1- phosphate uridylyl transferase ويتحول الأخير إلى كلوكوز 6- فوسفات بواسطة فوسفوكلوكو ميوتيز والذي يدخل مسار الكلايكلوليسيس.



الشكل (5-2): تحول الكالكتوز الى الكلوكوز 1- فوسفات.

ب- إن جميع المركبات الوسيطة لمسار الكلايكلوليسيس تكون مفسفرة (تحتوي على مجاميع الفوسفات). إن مجاميع الفوسفات لها ثلاث وظائف مهمة هي كالآتي:

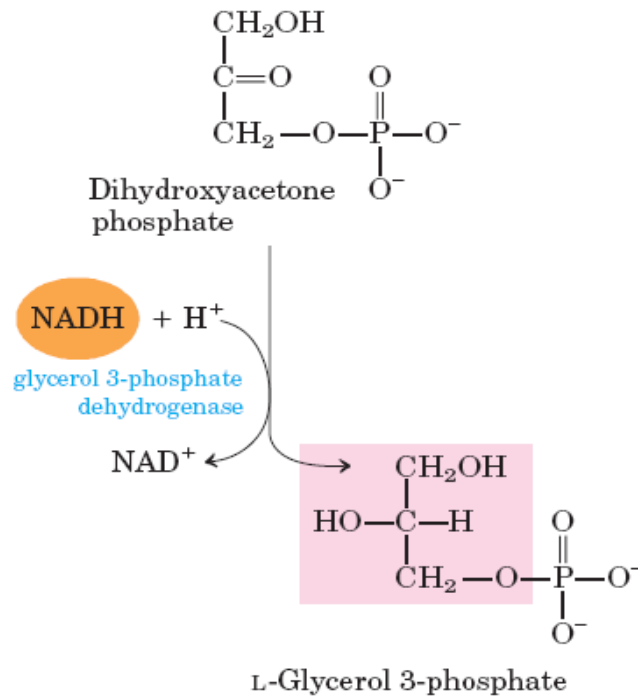
1- تمنح المركب شحنة سالبة تجعله غير قادر على اختراق غشاء الخلية.

2- تخدم كعلامة دالة لتكوين الإنزيم - المادة الأساس المعقد [ES]. إذ إنه في بعض إنزيمات المسار ترتبط مجموعة الفوسفات مع أيون المغنيسيوم Mg^{++} لتكوين معقدات أثناء أداء فعاليتها مثل إنزيم بايروفيت كائيز.

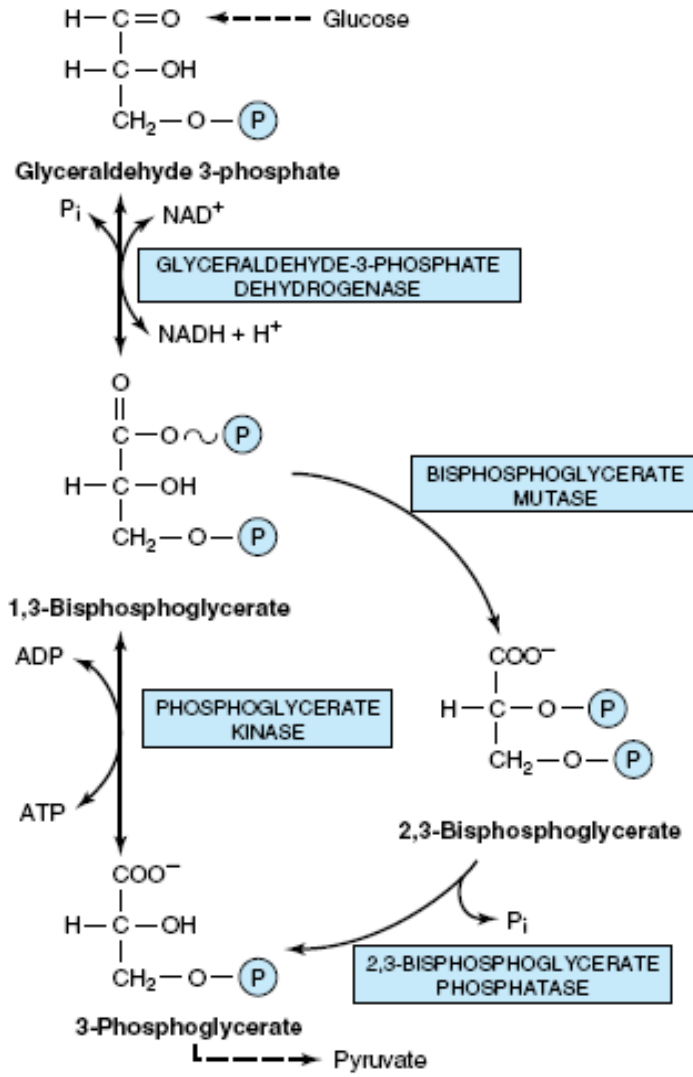
3- تستخدم لتكوين جزيئة ATP، فضلاً عن تواجد المركبات الغنية بالطاقة مثل 1،3- ثنائي فوسفوكسيريت وفسفواينول بايروفيت التي تعطي مجموعتها الفوسفاتية إلى ADP ليتكون ATP.

ج- تستخدم العديد من المركبات الوسيطة الناتجة من مسار الكلايكوليسيس في بناء مركبات كيميائية أخرى مهمة وهي كالتالي:

1- إن مركب ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات يتحول إلى كسيرول 3- فوسفات بفعل إنزيم كسيرول 3- فوسفات ديهيدروجيناز Glycerol 3-phosphate dehydrogenase والمركب NADH لغرض بناء الدهون كما في المعادلة الآتية:



2- إن تحول 1،3- ثنائي فوسفوكسيريت إلى 3- فوسفوكسيريت في كريات الدم الحمر يأخذ شكلاً آخر إذ يمكن أن يتحول 1،3- فوسفوكسيريت إلى 2،3- فوسفوكسيريت بواسطة إنزيم ثنائي فوسفوكسيريت ميوتيز Bisphosphoglycerate mutase ومن ثم يتحول الأخير إلى 3- فوسفوكسيريت بفعل إنزيم 2،3- ثنائي فوسفوكسيريت فوسفاتيز 2,3-Bisphosphoglycerate phosphatase لاحظ (الشكل 6-2) ، وإن الغاية من هذه العملية هو تكوين مركب 2،3- ثنائي فوسفوكسيريت الذي يرتبط مع الهيموكلوبين ويعمل على تقليل ألفة الأوكسجين تجاه الهيموكلوبين وبذلك جعل كمية الأوكسجين وخاصة في المرتفعات العالية تتأقلم مع الأنسجة لأداء فعاليتها المختلفة.



الشكل (6-2): مسار تحول 1،2- ثنائي فوسفوكلسيريت الى 3،2- ثنائي فوسفوكلسيريت بواسطة إنزيم ثنائي فوسفوكلسيريت ميوتيز **Bisphosphoglycerate mutase** ثم تحول الأخير الى 3- فوسفوكلسيريت بفعال إنزيم 2، 3- ثنائي فوسفوكلسيريت فوسفاتيز **2,3-Bisphosphoglycerate phosphatase**.

هـ- تنتبذ تفاعلات مسار الكلايكلوليسيس ببعض الكواشف Reagents مثل الأيودو أسيتيت والأرسنيت والفوريد ولكن لا تؤدي إلى تجمع سكر الكلوكوز داخل الخلية لوجود مسارات أخرى كتحوله إلى السكر الخماسي في مسار الهيكسوز- بنتوز أو إضافته إلى الكلايكلوجين في مسار الكلايكلوجنيزيس واللذين سيتم التطرق إليهما لاحقاً.

دورة كريبس Krebs cycle

سميت دورة كريبس (نسبة إلى العالم كريبس Krebs الذي أفترض ميكانيكية هذه الدورة عام 1937) وتسمى أيضاً بدورة الحامض الثلاثي الكربوكسيل Tricarboxylic cycle أو دورة حامض الستريك Citric acid cycle (نسبة إلى نواتج الدورة).

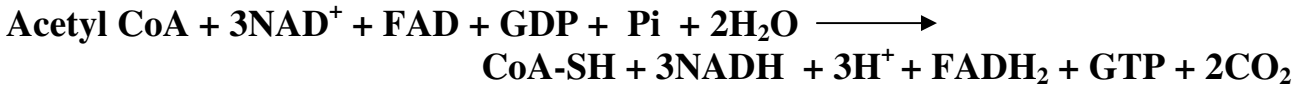
1- تعريف الدورة:

تعرف دورة كريبس بأنها المسار النهائي لأكسدة الكربوهيدرات والأحماض الدهنية والأحماض الأمينية وتتم بوجود الأوكسجين لخلايا الحيوانات والنباتات الراقية ومعظم الإحياء المجهرية. والتي تحدث فيها أكسدة ذرتي كربون (من أسيتايل مرافق الإنزيم A (Acetyl CoA)) الداخلة إلى الدورة.

2- موقع الدورة في الجسم: تحدث في جميع خلايا أنسجة الجسم.

3- موقع الدورة في الخلية: الماييتوكونديريا.

4- المعادلة الكلية للدورة:



يلاحظ من المعادلة أعلاه ان دورة كريبس تستخدم لأكسدة الوحدات الحاوية على ذرتي كربون (إن كل دورة منها تعمل على أكسدة ذرتي كربون والتي تخرج على شكل جزيئين من ثاني أوكسيد الكربون).

5- الغاية من الدورة:

أ- تعد الدورة مصدراً جيداً لتوليد القوى المختزلة في الماييتوكونديريا على شكل مرافقات الإنزيم NADH (ثلاث جزيئات) و FADH₂ (جزيئة واحدة) والتي تستخدم لإنتاج الطاقة في سلسلة نقل الإلكترونات.

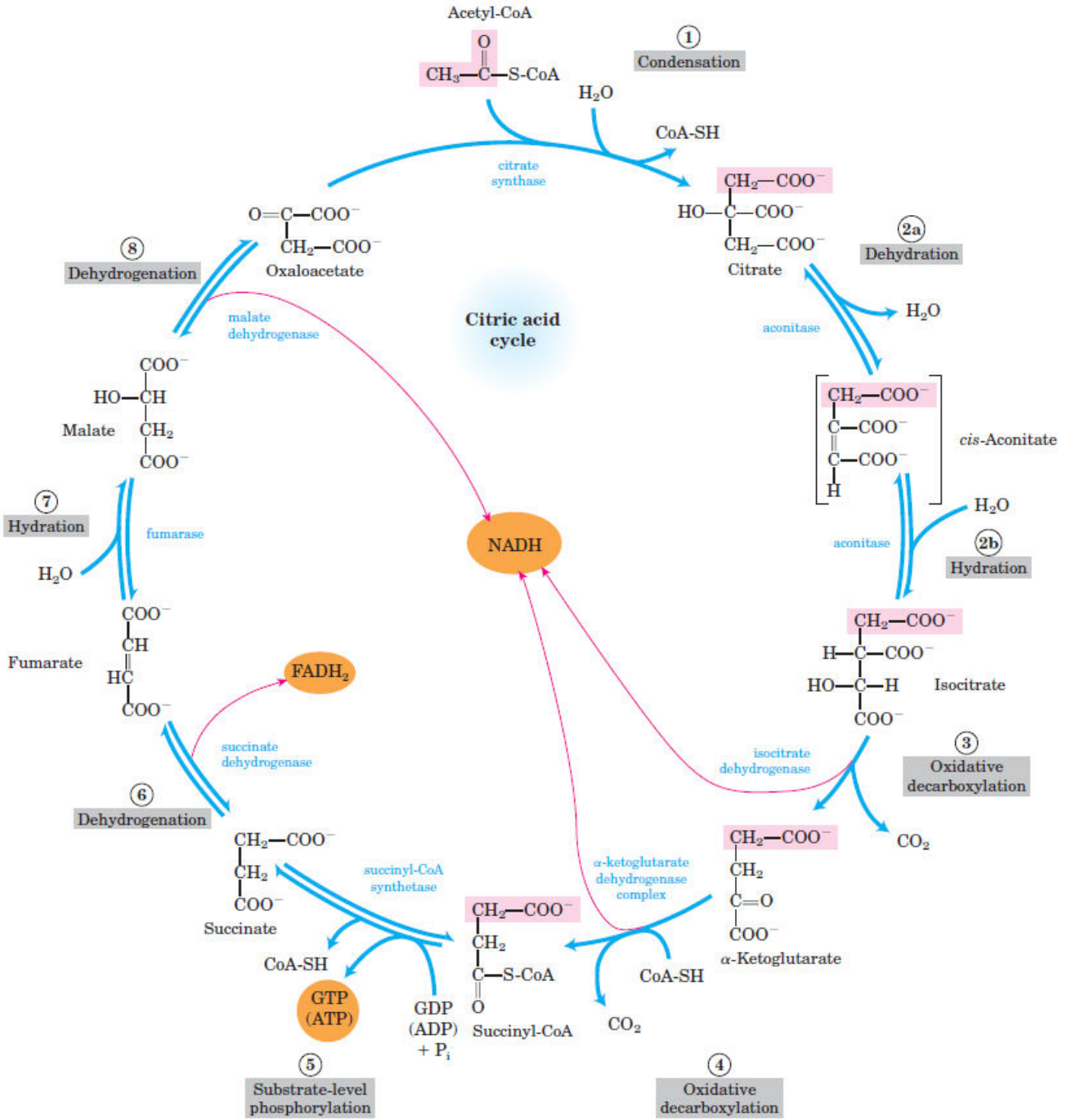
ب- تعد الدورة مصدراً لتوليد الطاقة على شكل جزيئة GTP والتي تتحول إلى جزيئة ATP بفعل إنزيم نيوكليوسيد ثنائي فوسفات كاينيز Nucleoside diphosphate kinase استناداً إلى المعادلة الآتية:



ج- تستخدم المواد الوسيطة الناتجة من الدورة لأغراض بنائية، كالأحماض الدهنية والأحماض الأمينية وغيرها (والتي سيتم ذكرها لاحقاً).

د- تعد بعض المواد الوسيطة الناتجة مواد سيطرة (تنظيمية) لعدد من الإنزيمات في مسارات أخرى.

6- المخطط العام لدورة كربس (الشكل 7-2):

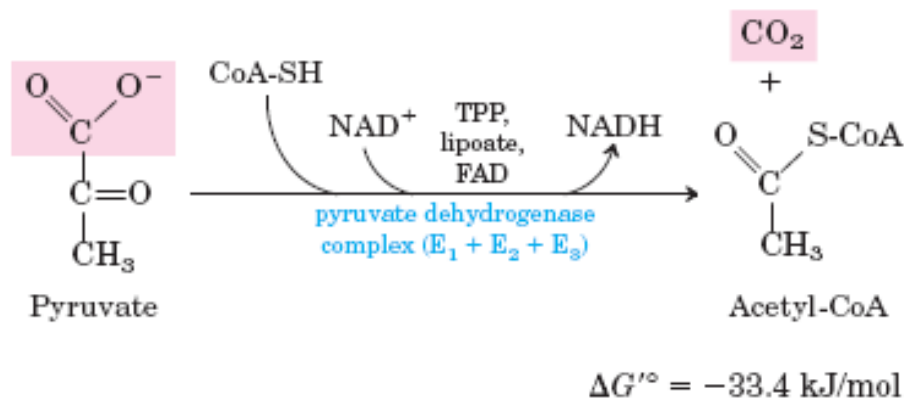


الشكل (7-2): دورة كربس.

7- الخطوات التفصيلية لدورة كربس:

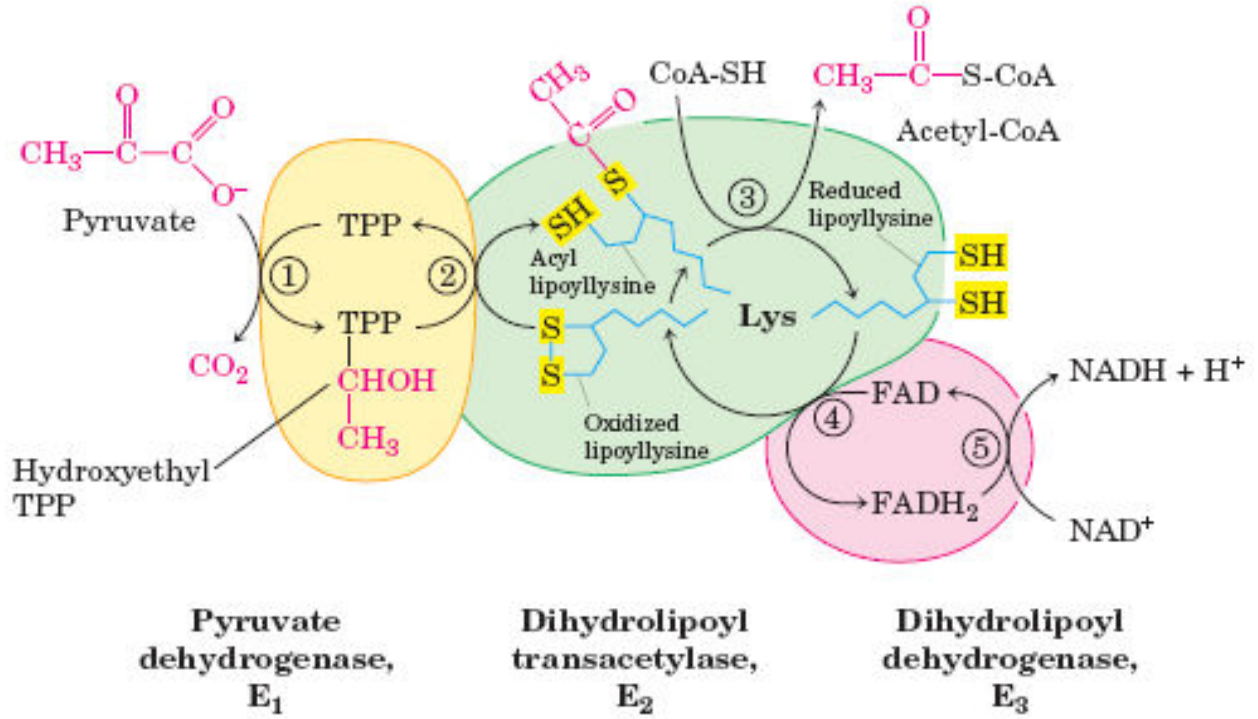
قبل عملية الدخول للدورة ومعرفة تفاصيلها يجب معرفة كيفية تحول جزيئة البايروفيت إلى أسيتايل مرافق الإنزيم A (Acetyl CoA) والتي تتحول بثلاث خطوات رئيسة الأولى إزالة CO₂ والثانية أكسدة (إزاحة إلكترونين) والخطوة الأخيرة إضافة CoA وفي ما يأتي الخطوات بشكل مبسط:

أن البايروفيت المتكون من مسار الكلايكوليسيس يدخل المايوتوكوندريا في حالة توفر الأوكسجين والراحة ليتم أكسدته وإزالة ثاني أكسيد الكربون من خلال خمسة تفاعلات محفزة بثلاثة إنزيمات مجتمعة بشكل مجمع إنزيمي معقد يسمى إنزيم بايروفيت ديهيدروجينز المعقد Pyruvate dehydrogenase complex ويشترك في التفاعل خمسة من مساعدات الإنزيم وهي ثيامين بايروفوسفات (TPP) وحامض اللايبويك Lipic acid (Lip.) ومرافق الإنزيم A (CoASH) و FAD و NAD^+ فضلاً عن وجود العامل المرافق أيون المغنيسيوم Mg^{++} ويمكن توضيح المعادلة الكلية للتفاعل الذي يكون غير عكسي ($\Delta G'^{\circ} = -33.4$ كيلو جول/مول) كما يأتي:



إن عملية التحول أعلاه تحتاج إلى ثلاثة إنزيمات مختلفة ولكل منها دور خاص في التفاعل وهذه الإنزيمات هي: بايروفيت ديهيدروجينز وثنائي هيدرولايبول ترانس أستيليز Dihydrolipoyl Dehydrogenase وثنائي هيدرولايبويل ديهيدروجينز Dihydrolipoyl Dehydrogenas وتتم العملية كالاتي (لاحظ الشكل 2-8):

- أ- أن ثيامين بايروفوسفات (TPP) يعمل على حذف مجموعة CO_2 من البايروفيت مكوناً $CH_3CHOH-TPP$ باستخدام إنزيم بايروفيت ديهيدروجينز E_1 .
- ب- حامض اللايبويك يعمل على أكسدة $CH_3CHOH-TPP$ إلى $CH_3CO-S-Lip-SH$.
- ج- ينتقل $CH_3CO-S-Lip-SH$ إلى $CoA-SH$ منتجاً بذلك أسيتايل مرافق الإنزيم A وحامض اللايبويك بشكله المختزل والتي تتم باستخدام إنزيم ثنائي هيدرولايبول ترانس أستيليز E_2 (Dihydrolipoyl transacetylase).
- د- يقوم FAD على إعادة حامض الليبويك إلى حالته المؤكسدة وبذلك يتحول هو إلى $FADH_2$ باستخدام إنزيم ثنائي هيدرولايبول ديهيدروجينز E_3 (Dihydrolipoyl Dehydrogenase).
- هـ- إن $FADH_2$ الناتج يقوم باختزال NAD^+ إلى $NADH$ متحولاً إلى FAD وبفعل نفس الإنزيم في الخطوة السابقة (E_3) ثم تعاد العملية مرة أخرى واستناداً إلى حاجة الخلية إلى الطاقة.



الشكل (8-2): الأوكسدة وإزالة الكربوكسيل من البايروفيت ليتحول الى الأسيتايل مرافق الإنزيم A ليتم أكسدته وإزالة ثاني أكسيد الكربون من خلال خمسة تفاعلات محفزة بثلاثة إنزيمات مجتمعة بشكل مجمع إنزيمي معقد يسمى إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد وهذه الإنزيمات الثلاثة هي بايروفيت ديهيدروجينيز (E₁) (Pyruvate dehydrogenase E₁) وثنائي هيدرولايبول ترانس أستيليز (E₂) (Dihydrolipoyl transacetylase E₂) وهيدرولايبول ديهيدروجينيز (E₃) (Dihydrolipoyl Dehydrogenase E₃) ويشترك في التفاعل خمسة مساعدات للمجمع الإنزيمي المعقد وهي ثايمين بايروفوسفات وحامض اللايبويك ومرافق الإنزيم A وFAD وNAD⁺.

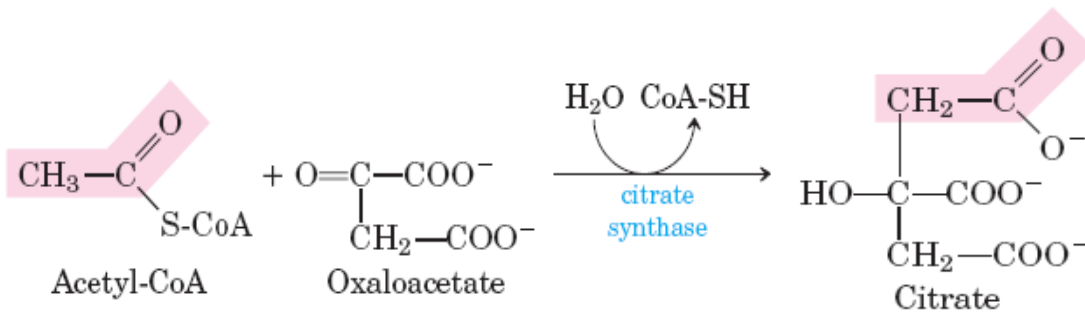
lec 7 تنظيم إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد:

كما تم ذكره سابقاً بأن إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز هو من إحدى الإنزيمات المنظمة الألوسستيرية التي تنتظم فعاليتها بالفسفرة وإزالة الفسفرة. فحين فسفرتها بواسطة ATP تثبط ويتوقف التفاعل الذي ينتج أسيتايل مرافق الإنزيم A. إن عملية الفسفرة للإنزيم يمكن تثبيطها باستخدام البايروفيت أو ADP وأن الإنزيم المفسفر الخامل يمكن إعادة تنشيطه باستخدام إنزيم الفوسفاتيز وبوجود أيون المغنيسيوم والذي يحفز بشكل كبير بأيون الكالسيوم.

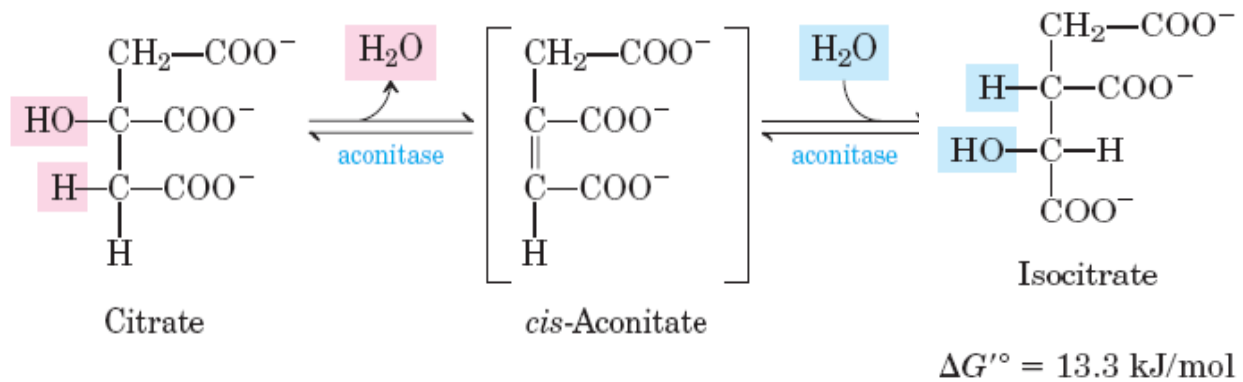
إن نواتج التفاعل من أسيتايل مرافق الإنزيم A وNADH تثبط الإنزيم المعقد بينما مرافق الإنزيم A وNAD⁺ تنشطه. ويمكن الاستنتاج بأن نسبة $\frac{ADP}{ATP}$ لها دوراً مهماً في تحديد فعالية إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد.

بعد تكوين أسيتايل مرافق الإنزيم A في الماييتوكونديريا يدخل الى دورة كريس ليعاني تفاعلات عدة وهذه التفاعلات المختلفة ونواتجها الأيضية يمكن إجمالها بالنقاط الآتية:

أ- يتم تفاعل تكثيفي من نوع ألدول بين أسيتايل CoA مع الأوكزالوأسيتيت لتكوين الستريت بوساطة إنزيم ستريت سنثيز Citrate synthase (يجب ملاحظة انه كلما ذكر إنزيم سنثيز Synthase بمعنى عدم الحاجة الى جزيئة ATP في التفاعل بعكس إنزيم سنثيز Synthase الذي يحتاج الى جزيئة ATP). إن هذا التفاعل يحتاج الى طاقة لتحريكه نحو جهة اليمين يستمدتها من تحلل جزيئة أسيتايل CoA الغنية بالطاقة لاحظ المعادلة أدناه:



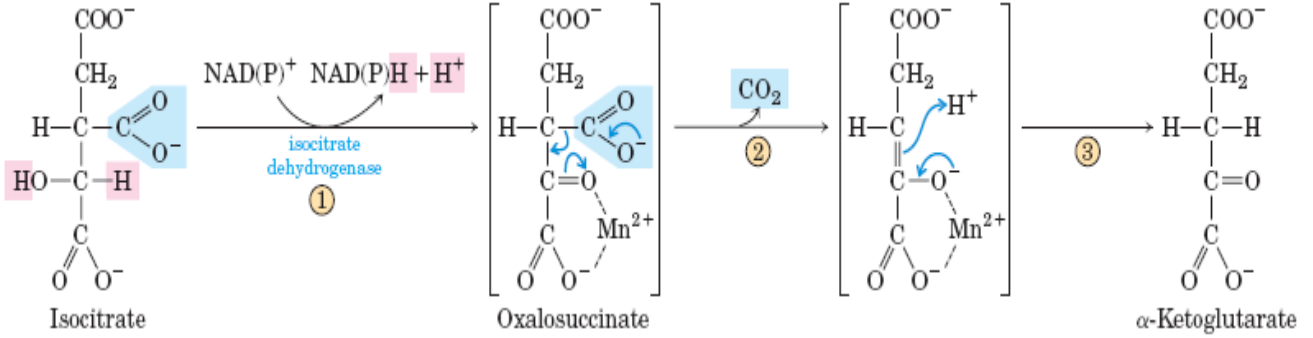
ب- تحول الستريت إلى الأيزوستريت بتحفيز من إنزيم الأكونيتيز Aconitase إذ يحدث هذا التفاعل بخطوتين الأولى حذف جزيئة الماء Dehydration متحولاً إلى سيس أكونيتيت cis-Aconitate وفي الخطوة الثانية يتم إضافة جزيئة الماء Hydration ليتكون أيزوستريت كما في المعادلات أدناه:



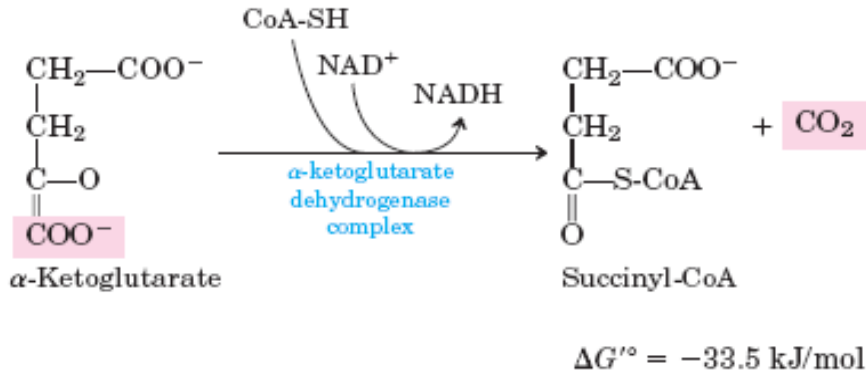
يمكن استخدام فلوروأسيتيت Fluoroacetate مثبثاً لإنزيم أكونيتيز المستخدم في التفاعل إذ يعمل فلوروأسيتايل CoA على التكاثر مع أوكزالوأسيتيت ليكون فلوروأسيتيت الذي يثبط بالتالي إنزيم الأكونيتيز .

ج- إن جزيئة الأيزوستريت تعاني من عملية أكسدة وإزالة CO_2 ليتكون ألفا- كيتوكلوتاريت α -Ketoglutarate و NADH بفعّل إنزيم أيزوستريت ديهيدروجينيز Isocitrate dehydrogenase وهذا التفاعل يكون غير عكسي (لذا بعد من أحد الإنزيمات المنظمة

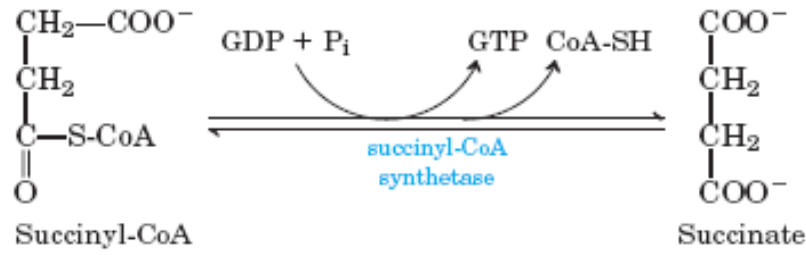
لدورة كربس) والذي يحدث بثلاث خطوات: في الأولى يتأكسد فيها الأيزوستريت إلى أوكزالوسكسنيث Oxalosuccinate بانتقال ايونات الهيدروجين الى المرافق الإنزيمي NADH (أو NADPH) لينتج NADH (أو NADPH) بعد ارتباط الإنزيم فيه ثم يزال CO₂ من الأوكزالوسكسنيث في الخطوة الثانية بوجود ايون المنغنيز Mn²⁺ وفي الخطوة الثالثة يعاد ترتيب أوكزالوسكسنيث ليتحول الى ألفا- كيتوكلوتاريت، لاحظ المعادلات الآتية:



د- إن المركب ألفا- كيتوكلوتاريت يعاني أيضاً من عملية أكسدة وإزالة CO₂ ليتكون سكسنايل مرافق الإنزيم A و NADH بفعل إنزيم ألفا- كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز (المعادلة أدناه) المجمع الإنزيمي المعقد الشبيه بإنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد من حيث التركيب وميكانيكية التحول اذ يحتاج أيضاً إلى ثلاثة إنزيمات وخمسة مساعدات إنزيمية (والمذكورة أنفاً في ميكانيكية تحول البايروفيت إلى أسيتايل مرافق الإنزيم A) وهو أيضاً من التفاعلات غير العكسية (المنظمة لدورة كربس). ويمكن تنشيط الإنزيم باستخدام الأرسنيث والذي يعمل بالتالي على تجمع ألفا- كيتوكلوتاريت.



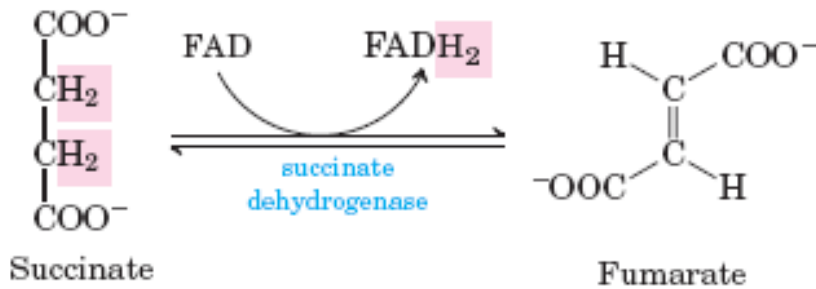
ه- يتحول سكسنايل CoA الى السكسنيث بفعل إنزيم سكسنايل سنثيز Succinyl synthetase محرراً طاقة على شكل GTP الناتجة من انفلاق أصرة ثايو إستر ذات الطاقة العالية في المركب سكسنايل .CoA



يرجى ملاحظة أن جزيئة السكسينيت الناتجة هي جزيئة متناظرة Symmetric ومن هذه الخطوة والخطوات التي تليها لا يمكن التمييز بين ذرتي الكربون القادمة من أسيتايل مرافق الإنزيم A أو القادمة من الأوكز الوأسييتيت.

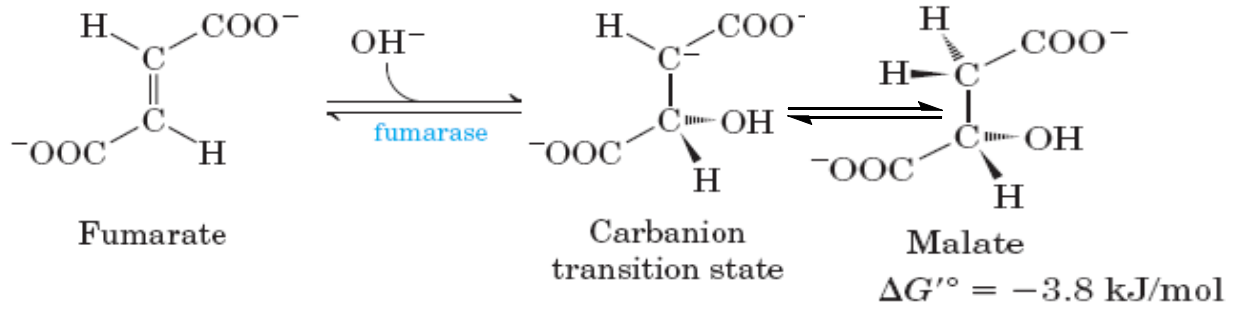
إن عملية تكوين جزيئة الـGTP من مكوناتها الأولية والمستمدة الطاقة من مادة الأساس (سكسينايل CoA) تسمى بالفسفرة المرتبطة بمادة الأساس Substrate-link phosphorylation أو الفسفرة عند مستوى مادة الأساس Substrate level phosphorylation والتي سيتم شرحها لاحقاً في عملية انتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية.

و- يتم تفاعل أكسدة واختزال من خلال تحول السكسينيت إلى الفيوماريت بوساطة إنزيم سكسينيت ديهيدروجينيز Succinate dehydrogenase التي تحتوي على المرافق الأنزيمي FAD متحولاً إلى الشكل المختزل FADH_2 (لاحظ المعادلة أدناه):

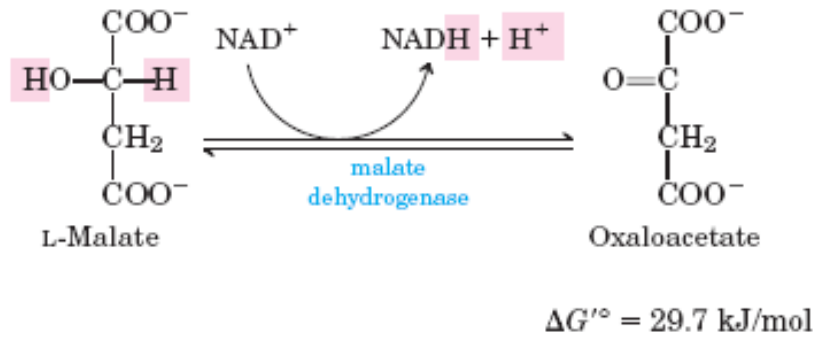


يتشبط إنزيم سكسينيت ديهيدروجينيز تنافسياً بوساطة حامض المالونيك للتشابه الموجود في تركيب الحامضين وكذلك يشبط تنافسياً بوجود تراكيز قليلة من الأوكز الوأسييتيت.

ي- تفاعل إضافة الماء (تميو Hydration) إلى الفيوماريت ليتكون الماليت بفعل إنزيم الفيوماريز Fumarase وتكون الإضافة على شكل ترانس، إذ يحدث التفاعل بتحول الفيوماريت إلى حالة انتقالية (كاربانيون Carbanion) عند إضافة مجموعة الهيدروكسيل في البدء ثم تتحول الحالة الانتقالية إلى الماليت بعد إضافة الهيدروجين كما في المعادلة أدناه:



ك- يحدث تفاعل أكسدة (إزالة الهيدروجين Dehydrogenation) لجزئية الماليت متحولاً إلى أوكزالوأسيتيت بواسطة إنزيم ماليت ديهيدروجينيز Malate dehydrogenase ومحرراً NADH كما موضح في المعادلة أدناه:



8- تنظيم دورة كربس lec 8

أن دورة كربس منظمة بشكل جيد من خلال الإنزيمات غير العكسية لتغطي حاجة الجسم من الطاقة والمركبات الوسيطة التي يحتاجها الجسم في العمليات البنائية وغيرها. وحين ملاحظة الدورة (الشكل 7-2) يتبين بوجود ثلاث نقاط سيطرة (تنظيمية) للدورة من قبل ثلاثة إنزيمات منظمة وهي كالآتي:

أ- إنزيم ستريت سنثيز الذي يتنشط نشاطه عند زيادة ATP و NADH.

ب- أيزوستريت ديهيدروجينيز الذي يتنشط نشاطه بالتراكيز العالية من ATP و NADH .

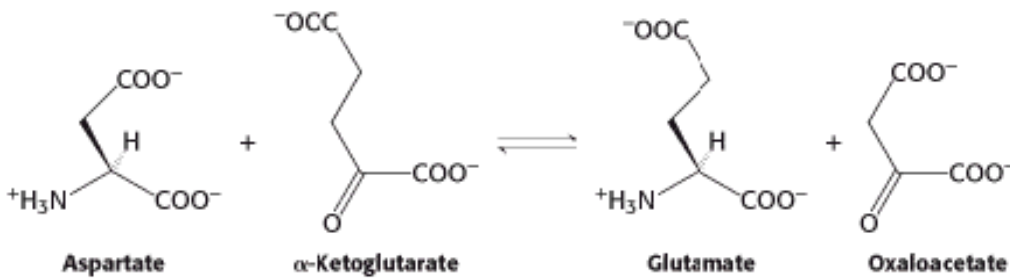
ج- ألفا - كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز الذي يتنشط نشاطه بالتراكيز العالية من سكسنايل CoA و NADH و ATP .

أن إنزيمات الديهيدروجينيز بشكل عام تنتشط بواسطة أيونات الكالسيوم والتي تزداد تركيزها خلال تقلص العضلات والاحتياج إلى الطاقة.

9- ملاحظات عن دورة كربس

أ- كما تم ذكره في البداية فإن الغاية من الدورة فضلاً عن تكوين القوى المختزلة على شكل NADH و FADH₂ وطاقة على شكل GTP فإن بعض المركبات الوسيطة الناتجة من الدورة تستخدم بوصفها مواد بنائية أساسية في البناء الحيوي لمركبات مختلفة كيميائية كما هو مبين في التفاعلات الآتية:

1- تحول الأوكزالوأسيتيت بارتباطه مع الكلوتاميت إلى الأسبارتيت وألفا- كيتوكلوتاريت بواسطة إنزيم كلوتاميت أوكزالوأسيتيت ترانس أمينيز (GOT) Glutamate oxaloacetate transaminase وتسمى أيضاً بالأسبارتيت أمينوترانسفيريز (AST) Aspartate aminotransferase والتي تحتاج إلى فيتامين B₆ بوصفه مساعداً إنزيمياً كما في المعادلة الآتية:



ايضاً يمكن ملاحظة أن الحامض الأميني الأسبارتيت غير أساسي يمكن تصنيعه من الكلوتاميت. إن الأسبارتيت الناتجة يمكن أن استخدامها في بناء البيورينات والبريميدينات وبعض الأحماض الأمينية.

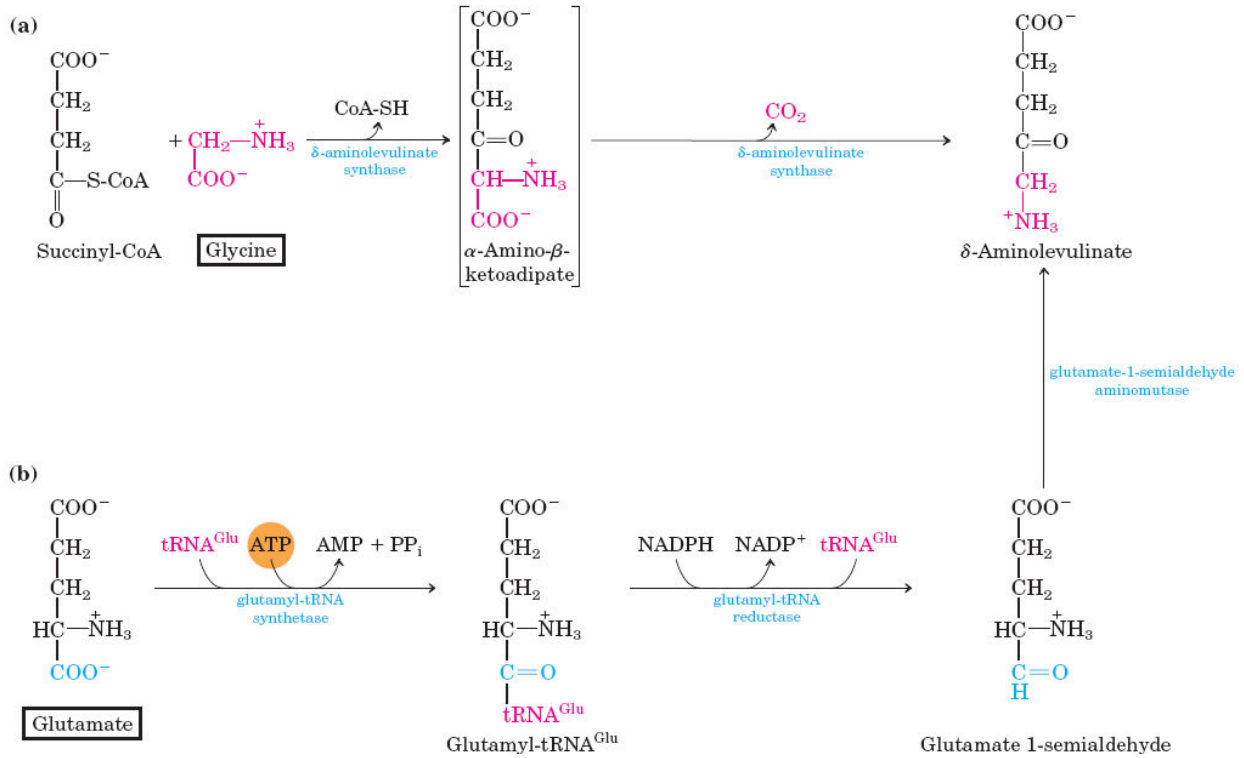
2- تحول ألفا - كيتوكلوتاريت بارتباطه مع الأنين إلى الكلوتاميت والبايروفيت بواسطة إنزيم كلوتاميت بايروفيت ترانس أمينيز (GPT) Glutamate pyruvate transaminase (والتي تسمى أيضاً إنزيم الأنين أمينوترانسفيريز (ALT) Alanine aminotransferase) التي تحتاج إلى فيتامين B₆ كما في المعادلة الآتية:



ومن المعادلة أعلاه يمكن عد حامض الكلوتاميك والأنين من الأحماض الأمينية غير الأساسية والتي يمكن تصنيعهما داخل الجسم في حالة غياب أحدهما.

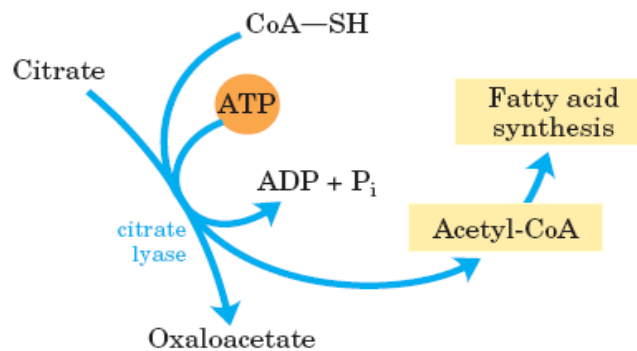
3- تحول سكسنايل CoA بارتباطه مع الكلايسين إلى كاما- أمينوليفولينيت γ -Aminolevulenate بفعل إنزيم كاما- أمينوليفولينيت سنثيز γ -Aminolevulenate synthase لاحظ الشكل (2-9a) الذي يستخدم بوصفه مادة بنائية لجزيئة الهيم والتي تدخل في بناء الهيموكلوبين أو بناء أنواع

البورفيرينات فضلاً عن استخدامها في بناء الكلوروفيل في النباتات الخضراء. أما في النباتات والبكتريا فهي تستخدم الكلوتاميت في بناء جزيئة الهيم (راجع الفصل الرابع) (الشكل 9b-2).



الشكل (9-2): بناء جزيئة كاما- أمينوليوفولينيت γ -Aminolevulinic في اللبائن وبعض الخلايا حقيقية النواة (a)، وفي النباتات والبكتريا (b).

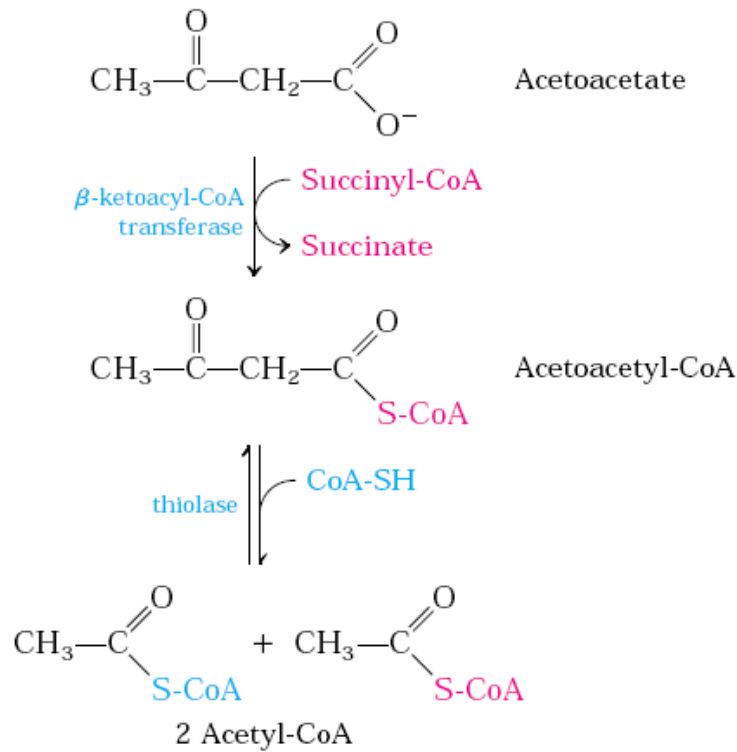
4- تكوين أسيتايل CoA من عملية تحلل الستريت في الساييتوبلازم بواسطة إنزيم ستريت لايز Citrate lyase وبوجود جزيئة ATP والمرافق الإنزيمي CoA كما في المعادلة الآتية:



إن وجود جزيئة أسيتايل CoA في الساييتوبلازم مهمة إذ تعد المصدر الرئيس في بناء الأحماض الدهنية والكوليستيرول وغيرها فضلاً عن أهمية أوكزالوأسيتيت التي يمكن ان تدخل في بناء الحامض

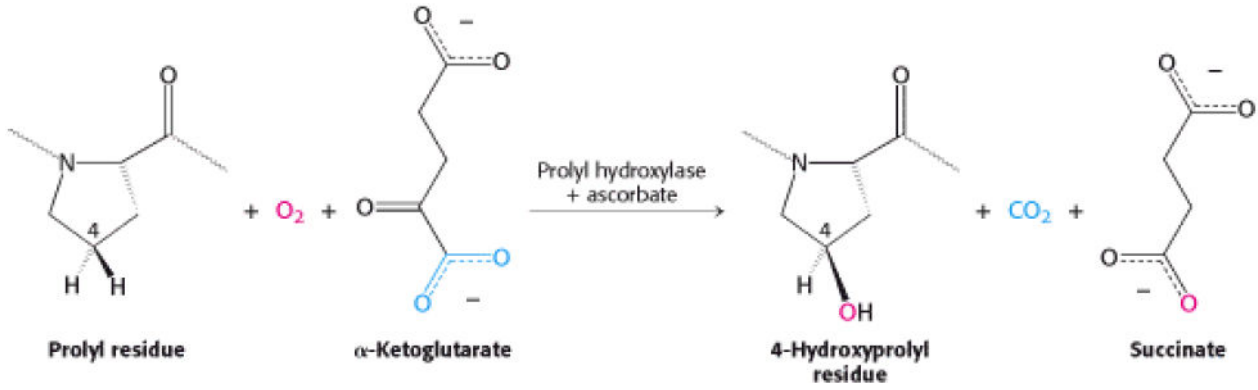
الأميني الأسبارتيت (كما ذكر سابقاً) او تكوّن البايروفيت من خلال دورة الستريت- ماليت- بايروفيت والتي سيتم التطرق لها في فصل أيض الدهون (الفصل الثالث)).

5- يتفاعل سكسنايل CoA مع أسيتوأسيتيت Acetoacetate (احد مركبات أجسام كيتون Ketone bodies) بوساطة إنزيم β -Ketoacyl-CoA transferase ليكون أسيتوأسيتايل مرافق الإنزيم A (Acetoacetyl CoA) الذي يتحلل فيما بعد بفعل إنزيم الثايوليز Thiolase ليكون جزيئين من الأسيتايل مرافق الإنزيم A التي تدخل دورة كربس لإنتاج الطاقة، فضلاً عن تكون السكسنيث كما يلاحظ في الشكل (2-10):



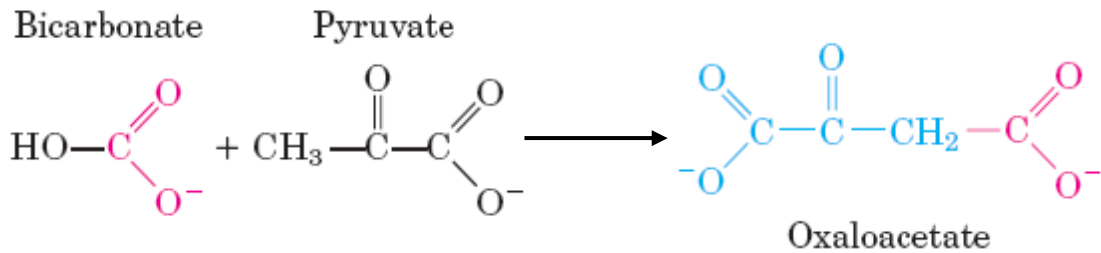
الشكل (2-10): تفاعل سكسنايل CoA مع أسيتوأسيتيت ليكون في النهاية جزيئين من الأسيتايل مرافق الإنزيم A.

6- يستخدم تحول ألفا- كيتوكلوتاريت إلى السكسنيث، لغرض إدخال مجموعة الهيدروكسيل على الحامض الأميني برولين واللايسين (كما في المعادلة الآتية) بوجود الاسكوربيث Ascorbate (فيتامين C) وبفعل إنزيم بروريل هيدروكسليز Prolyl hydroxylase ، كما يمكن تحول ألفا- كيتو كلوتاريت إلى الكلوتاميت الذي يستخدم في بناء البيورينات.

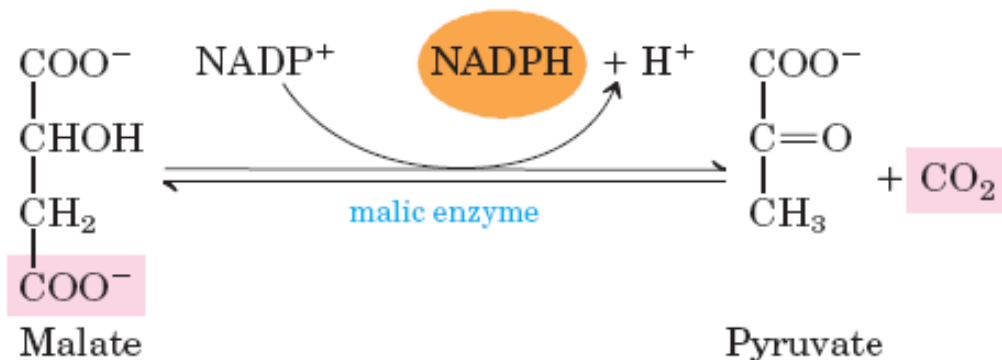


ب- عند استخدام المركبات الوسيطة لدورة كربس لأغراض البناء فإن سرعة الدورة سوف تنخفض لذا يجب التعويض عن نقص تراكيز المركبات الوسيطة فهناك عدة تفاعلات تعويضية (أو تسمى تفاعلات الملء Anaplerotic reactions) يتم من خلالها جعل عملية سحب المواد الوسيطة وتعويضها في حالة متوازنة كما في المعادلات الآتية:

1- التعويض عن نقص الأوكزالوأسيتيت بواسطة إضافة CO_2 إلى البايروفيت بفعل إنزيم بايروفيت كاربوكسيليز Pyruvate carboxylase وبوجود ATP والمرافق الإنزيمي البايوتين كما في المعادلة أدناه:

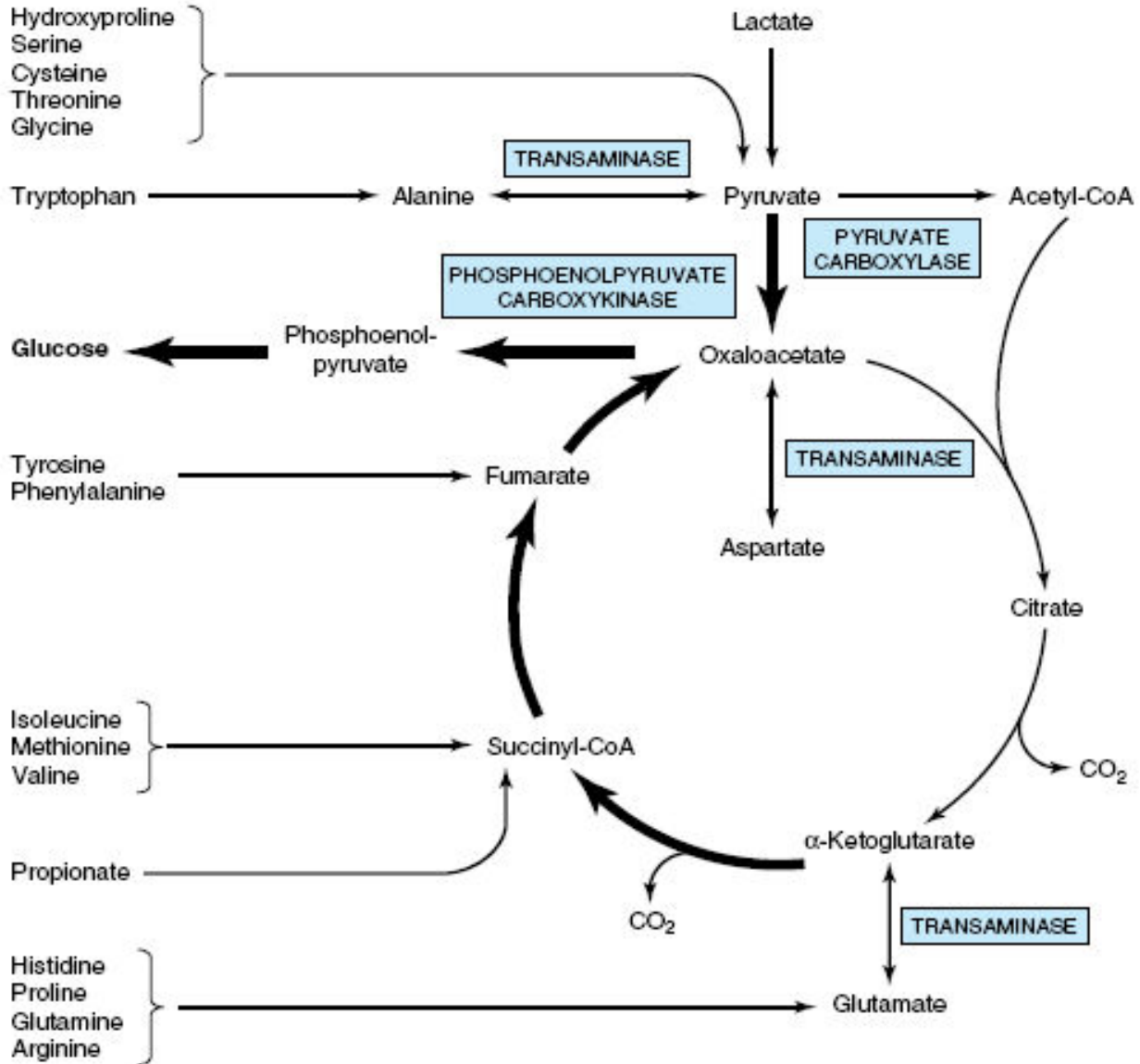


2- التعويض عن نقص الماليت بواسطة تحول البايروفيت إلى الماليت بفعل إنزيم ماليك Malic enzyme وبوجود NADPH ويلاحظ إن هذا التفاعل العكسي الذي من خلاله يمكن تكوين زيادة من NADPH أو استهلاكها استنادا إلى حاجة الجسم (يعد هذا التفاعل من أحد مصادر تكوين NADPH في السايئوبلازم) كما في المعادلة الآتية:



3- التعويض عن نقص أوكز الوأسيتيت وألفا- كيتوكلوتاريت من تفاعلات نقل مجموعة الأمين Transamination الى الأحماض الكيتونية وكما في المعادلات السابقة في تفاعلات نقل مجموعة الأمين (لاحظ الشكل 11-2).

4- يمكن التعويض عن نقص البايروفيت من عمليات الهدم الحياتي لخمسة من الأحماض الأمينية (الأنين وسستين وكلايسين وسيرين وثريونين) لاحظ الشكل (11-2) الذي يشير الى استخدام الأحماض الأمينية للتعويض عن نقص المركبات في دورة كريس.



الشكل (11-2): التعويض عن نقص الأحماض الأمينية بواسطة تفاعلات نقل المجاميع الأمينية فضلا عن توفير المواد الأولية لعملية بناء الكلوكوز خلال مسار الكلوكونيوجنزيس .

5- الحصول على أسيتايل CoA من مصادر عدة غير سكرية لاستمرار الدورة عند نقص البايروفيت وهذه المصادر هي كالأتي:

- i- من أكسدة الأحماض الدهنية (أكسدة بيتا β -Oxidation) والتي سوف يتم التطرق لها لاحقاً (في الفصل الثالث / أيض الدهون).
- ii- من أكسدة أجسام كيتون (وخاصة لمرضى داء السكر وسوء التغذية) التي تعد مصدراً جيداً للطاقة بتكوينها أسيتايل CoA كما تم ذكرها أنفاً.
- iii- من أكسدة بعض الأحماض الامينية مثل أيزوليوسين وليوسين وثيريونين والتربتوفان وغيرها (راجع الفصل الرابع (أيض البروتينات والأحماض الأمينية)).

ج- تشارك في دورة كربس أربعة من فيتامينات B وهي:

- 1- فيتامين B₂ (رايبوفلافين) الذي يدخل في تركيب FAD المستخدم في إنزيمات ألفا-كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز وسكسنت ديهيدروجينيز.
- 2- النياسين الذي يدخل في تركيب NAD^+ ويستخدم في ثلاثة إنزيمات الديهيدروجينيز وهي أيزوستريت ديهيدروجينيز وألفا- كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز وماليت ديهيدروجينيز.
- 3- فيتامين B₁ (ثايمين) على شكل ثايمين بايروفوسفات TPP المستخدم مرافقاً إنزيمياً لإزالة CO₂ في تفاعلات إنزيم ألفا-كيتوكلوتاريت ديهيدروجينيز المعقد.
- 4- البانتوثينك، جزء من تركيب CoA الذي يدخل مرافقاً إنزيمياً للارتباط بالأحماض الكربوكسيلية على سبيل المثال سكسنتل CoA وأسيتايل CoA.

lec 9 مسار الفوسفوكلوكونيت Phosphogluconate pathway

يسمى المسار أيضاً بتحويل الهيكسوز الأحادي الفوسفات Hexose monophosphate shunt (HMS) أو بمسار البننتوز فوسفات Pentose phosphate pathway (يلاحظ إن جميع الأسماء هذه تشير إما إلى المركبات الناتجة في المسار أو التحولات للمركبات أثناء المسار).

1- تعريف المسار:

وهو عبارة عن مسار أخر لتقويض السكريات (مثل الكلوكونز) فضلاً عن الكلايكوليسيس.

- 2- موقعه في الجسم: يحدث المسار في أنسجة الكبد والغدة اللببية والأنسجة الدهنية وقشرة الغدة الأدرينالية وكريات الدم البيض وهي المواقع التي تعمل بنشاط على تكوين الأحماض الدهنية والستيرويدات في حين يكون هذا المسار مفقوداً في الأنسجة العضلية الهيكلية.
- 3- موقع المسار في الخلية: السايوبلازم (الساييتوسول).

4- المعادلة الكلية للمسار:



5- الغاية من المسار:

- أ- تكوين قوة مختزلة بشكل NADPH في السايوبلازم والتي تستخدم في عدة اتجاهات مثل بناء الأحماض الدهنية والستيرويدات والكلوتاثايون وفي إنزيم كلوتاثايون رديكتيز Glutathion reductase ولأغراض أخرى.
- ب- تكوين سكريات خماسية وخصوصاً سكر الرايبوز الذي يستخدم في تكوين النيوكليوتيدات والأحماض النووية DNA و RNA ومرافقات إنزيمية (مثل ATP و NADH و FADH_2 و CoASH).
- ج- تحويل السكريات السداسية في بعض الأحيان إلى سكر ثلاثي أو رباعي أو خماسي أو سباعي، لغرض دخولها في مسارات وعمليات مختلفة داخل الجسم.
- د- يشارك المسار في النباتات تكوين الكلوكونز من CO_2 في الظلام بعملية التركيب الضوئي.

7- الخطوات التفصيلية للمسار:

أ- تفاعل أكسدة الكلوكوز 6- فوسفات لتتحول إلى 6- فوسفوكلوكونو دلتا لاكتون δ -lactone 6-phosphoglucono ومنتجاً NADPH بوساطة إنزيم كلوكوز 6- فوسفات ديهيدروجينيز.

ب- تحلل اللاكتون الناتج من التفاعل الأول إلى 6- فوسفوكلوكونيت بوساطة إنزيم اللاكتونيز Lactonase وأحياناً يجري هذا التحلل تلقائياً عند توفر اللاكتون.

ج- تعاني جزيئة 6 - فوسفوكلوكونيت من أكسدة وإزالة CO_2 بفعل إنزيم 6 - فوسفوكلوكونيت ديهيدروجينيز لتكوين D- رايبولوز 5 - فوسفات فضلاً عن NADPH.

د- يتحول المركب D- رايبولوز 5 - فوسفات إلى D- رايبوز 5 - فوسفات بوساطة إنزيم الفوسفوبنتوز أيزوميريز Phosphopentose isomerase وهو التفاعل العكسي الوحيد في مسار الفوسفوكلوكونيت.

8- تنظيم المسار:

أ- يزداد نشاط المسار عند زيادة كلوكوز 6 - فوسفات (كما في الحالات غير الطبيعية في مرض فون جيرك (Von Geirks) إذ يؤدي إلى زيادة نواتج المسار من NADPH والسكريات الخماسية ومنها سكر الرايبوز الذي يدخل بالتالي في بناء النيوكليوتيدات وزيادتها يمكن ان يتم تقويضها ليزداد بذلك حامض اليوريك أعلى من الحدود الطبيعية Hyperuricemia مؤدياً إلى مرض النقرص (داء الملوك (Gout) وهو من الأسباب الثانوية لحدوث المرض أما السبب الرئيس فهو اضطراب في أيض البيورينات (علماء ان تركيز حامض اليوريك الطبيعي في الدم هو 2-7 ملغم/100مل).

ب- يزداد نشاط المسار عند حصول نقص في NADPH أو نقص في كمية السكريات الخماسية وخاصة سكر D- رايبوز.

ج- بالاعتماد على احتياج الجسم من NADPH ورايبوز 5 - فوسفات و ATP يمكن انسياب كلوكوز 6 - فوسفات ليدخل في تفاعلات مختلفة في مساري الكلايكوليسيس ومسار البنتوز 5 - فوسفات والذي منه يمكن أن يأخذ اتجاهات عدة وكالاتي:

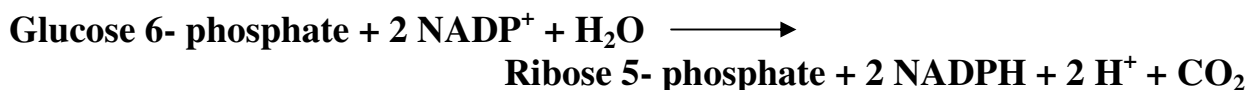
الاتجاه الاول:

عند الاحتياج إلى رايبوز 5- فوسفات أكثر من NADPH، كما في حالة انقسام الخلايا عند بناء النيوكليوتيدات بوصفها وحدات لمركب DNA، فإن أغلب الكلوكوز 6 - فوسفات يتحول إلى فركتوز 6 - فوسفات ومن ثم إلى كلسيرالديهيد 3- فوسفات خلال مسار الكلايكوليسيس. وباستخدام إنزيمات ترانس ألدوليز وترانس كيتوليز تتحول جزيئتين من فركتوز 6 - فوسفات وجزيئة من كلسير ألديهيد 3 - فوسفات إلى ثلاثة جزيئات رايبوز 5 - فوسفات بتفاعلات عكسية وكما في المعادلة الآتية:



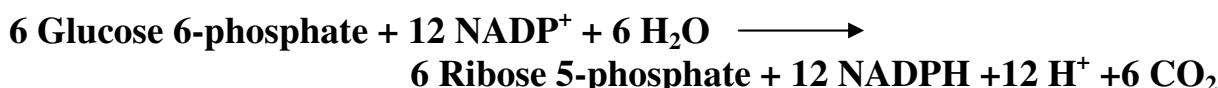
الاتجاه الثاني:

عند الاحتياج إلى كميات متساوية من NADPH ورايبوز 5- فوسفات، في هذه الحالة يتجه التفاعل باتجاه تحول كلوكوز 6- فوسفات إلى رايبوز 5- فوسفات وجزئتين من NADPH في مسار البنتوز فوسفات:

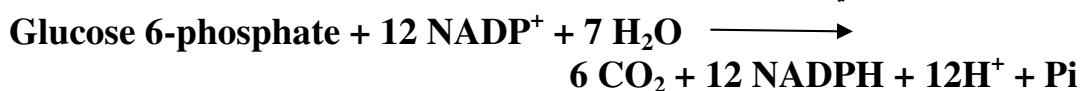


الاتجاه الثالث:

عند الاحتياج إلى NADPH أكثر من رايبوز 5- فوسفات، كما في حالة بناء الأحماض الدهنية في الأنسجة الدهنية فإن جزيئة الكلوكوز 6- فوسفات بالكامل سوف تتأكسد إلى CO₂. إذ هناك ثلاثة تفاعلات فعالة: الأول أكسدة خلال مسار بنتوز فوسفات ليتكون رايبوز 5 - فوسفات وجزئتين من NADPH، ثم تتحول رايبوز 5- فوسفات إلى فركتوز 6- فوسفات وكليسير ألديهيد 3- فوسفات بواسطة إنزيمات ترانس كيتوليز وترانس ألدوليز، ثم يستخدم فركتوز 6- فوسفات وكليسير ألديهيد 3- فوسفات في بناء كلوكوز 6- فوسفات خلال مسار كلوكونيوجنزيس والتي يمكن ملاحظة التفاعلات في المعادلة الآتية:



ويمكن كتابة محصلة المعادلات كالاتي:



لذلك فإن عملية الأكسدة الكاملة لكلوكوز 6- فوسفات يمكن أن تنتج ست جزيئات من CO₂ مع كميات كبيرة من NADPH. إذ أن عملية تكوين رايبوز 5- فوسفات يمكن أن تعاد الدورة بتحويلها إلى كلوكوز 6- فوسفات باستخدام إنزيمات ترانس كيتوليز وترانس ألدوليز وبعض إنزيمات مسار كلوكونيوجنزيس.

الاتجاه الرابع:

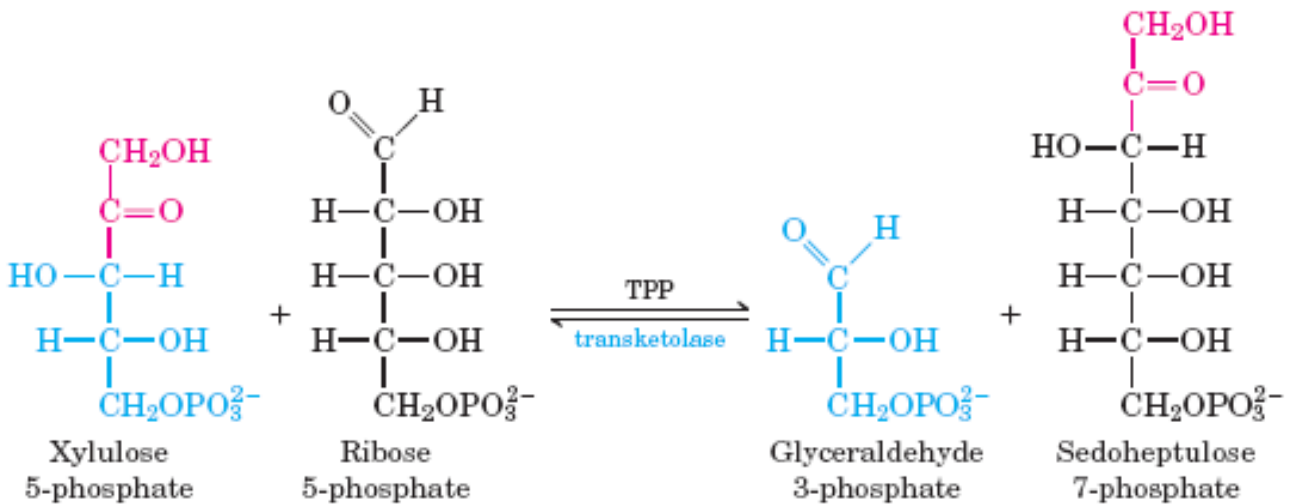
عند احتياج الجسم إلى كل من **NADPH** و **ATP** فإن جزيئة الرايبوز 5- فوسفات الناتجة من مسار بنتوز فوسفات يمكن أن تتحول إلى الكلوكوز 6- فوسفات ثم إلى البايروفيت. وبالتالي سوف تتكون جزيئات **ATP** و **NADPH** فضلاً عن جزيئات من البايروفيت لاحظ المعادلة الآتية:



إن البايروفيت الناتج خلال هذه التفاعلات يمكن أن يعاني من عمليات أكسدة لتكوين جزيئات أخرى من **ATP** التي يمكن استخدامها في عمليات البناء المختلفة.

9- ملاحظات عن مسار فوسفوكلوكونيت:

أ- قد تعاني النواتج مثل: رايبولوز 5- فوسفات و رايبوز 5- فوسفات من تحولات أخرى بفعل إنزيمات ترانس كيتوليز او ترانس ألدوليز بوجود المساعد الإنزيمي ثيامين بايروفوسفات **TPP**، فإنزيم ترانس كيتوليز **Transketolase** يقوم بنقل ذرتي كاربون (مجموعة كلايكوالديهايد) كما في المعادلة أدناه:



فضلاً عن ذلك يمكن لإنزيم ترانس كيتوليز ان يعمل على تفاعل زيلولوز 5- فوسفات **Xylulose 5-phosphate** مع اريثروز 4- فوسفات **Erythrose 4-phosphate** لينتج كلسيرألديهايد 3- فوسفات و فركتوز 6- فوسفات كما في المعادلة الآتية:

انتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية

Electron transport and oxidative phosphorylation

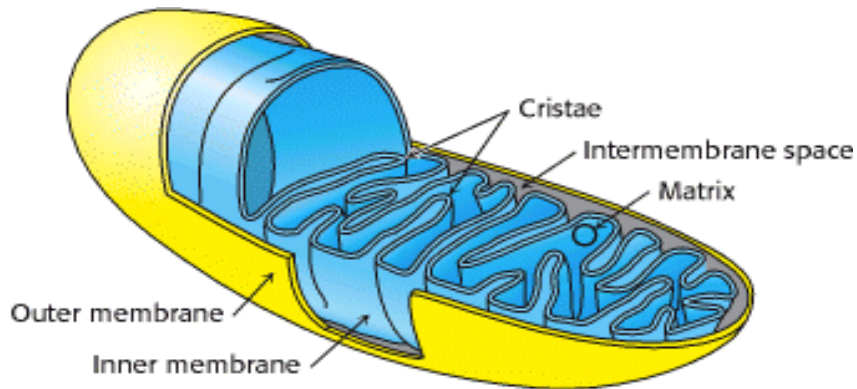
1- تعريف العملية:

انتقال الإلكترونات يقصد بها انتقال الأزواج الإلكترونية من المساعدات الإنزيمية NADH و FADH₂ (الناجمة من مسار الكلايولسيس ودورة كربس وأكسدة الأحماض الدهنية وغيرها من مسارات الأكسدة) والتي لها جهد ناقل عالٍ High transfer potential فعندما تنتقل هذه الإلكترونات خلال سلسلة نقل الإلكترونات (أو السلسلة التنفسية) إلى الأوكسجين تتحرر كمية كبيرة من الطاقة يمكن ان تستخدم لتكوين جزيئات ATP.

فالفسفرة التأكسدية هي عبارة عن تكوين جزيئات ATP عند مرور الإلكترونات من NADH أو FADH₂ إلى الأوكسجين O₂ بوساطة سلسلة نقل الإلكترونات (أي الفسفرة المستمدة الطاقة من انتقال الإلكترونات من القوى المختزلة إلى الأوكسجين عبر السلسلة التنفسية).

2- موقع العملية في الجسم: تتم العملية في جميع أعضاء الجسم المختلفة.

3- موقع العملية في الخلية: المايكوتونديريا (الشكل 17-2) ، إذ يطلق عليها مصنع القوة في الخلية أو بيت الطاقة كونها تعد اكبر مصدر لتوليد الطاقة على شكل ATP في الكائنات الهوائية (في خلايا حقيقية النواة) بينما تكون موجودة في غشاء البلازما للخلايا البدائية النواة.



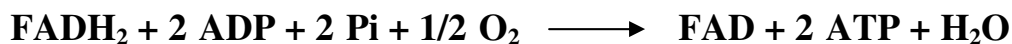
الشكل (17-2): المايكوتونديريا.

4- المعادلة العامة:

أ- عند أكسدة جزيئه واحدة من NADH ينتج عنها ثلاث جزيئات ATP كما في المعادلة أدناه:

$$\text{NADH} + \text{H}^+ + 3 \text{ADP} + 3 \text{Pi} + 1/2 \text{O}_2 \longrightarrow \text{NAD}^+ + 3 \text{ATP} + \text{H}_2\text{O}$$

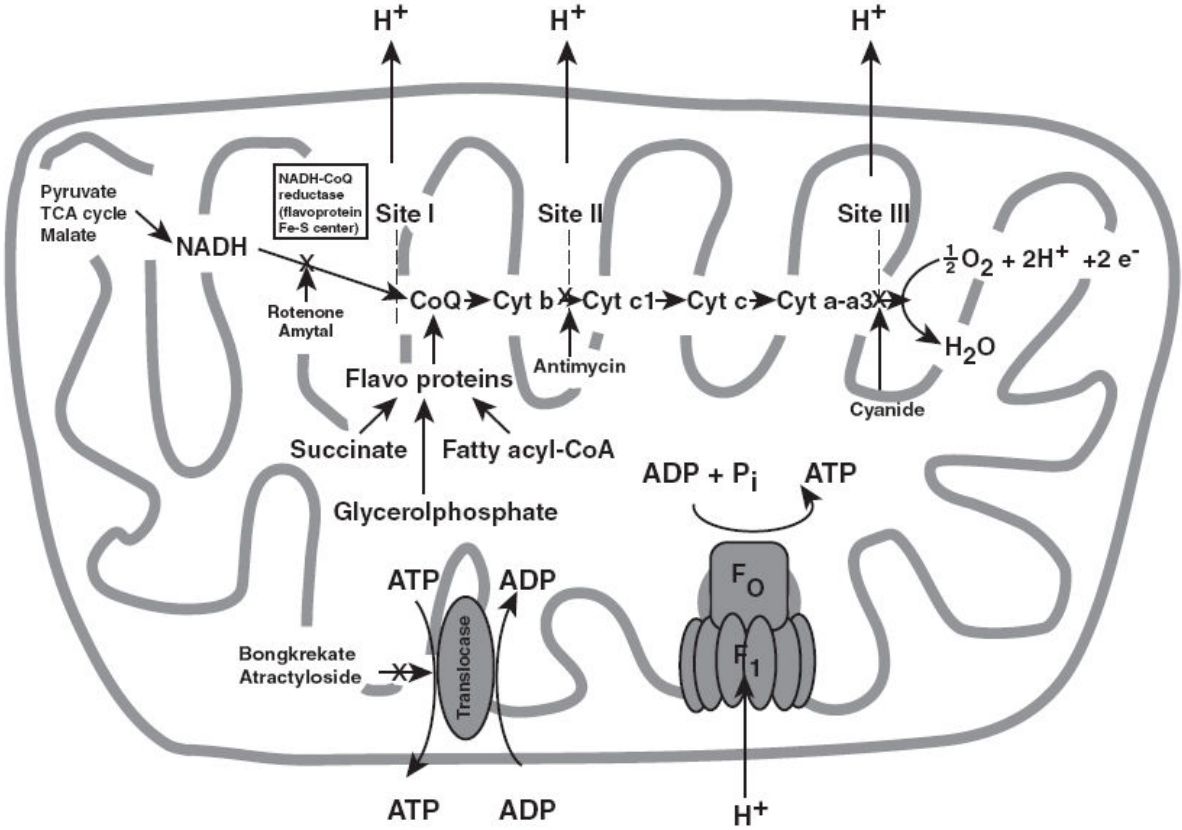
ب- عند أكسدة جزيئة FADH₂ ينتج عنها جزيئتان من ATP كما في المعادلة أدناه:



5- الغاية من العملية:

- أ- إنتاج طاقة على شكل ATP بعملية أكسدة جزيئات NADH و FADH_2 .
- ب- إنتاج قوى مؤكسدة على شكل NAD^+ و FAD .

6- مخطط انتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية (الشكل 18-2).



الشكل (18-2): مكونات سلسلة نقل الإلكترونات في الماييتوكوندريا.

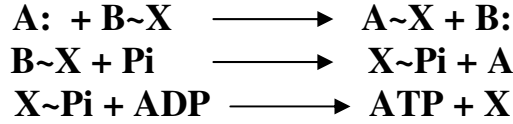
7- الخطوات التفصيلية للعملية:

- أ- تبدأ إلكترونات NADH دخول السلسلة من NADH ديهيدروجينيز NADH dehydrogenase (والذي يسمى أيضاً NADH-Q أو أكسيدوردكتيز NADH-Q oxidoreductase).
- ب- تبدأ إلكترونات FADH_2 دخول السلسلة من مساعد الإنزيم Q (Coenzyme Q) مكونة هيدروكوينون QH_2 ثم تنتقل هذه الإلكترونات إلى باقي السلسلة التنفسية.
- ج- تتكون جزيئات ATP في ثلاثة مواقع بالنسبة إلى NADH وموقعين بالنسبة إلى FADH_2 من السلسلة التنفسية المرتبطة بالفسفرة التأكسدية إذ تنسفر في هذه المواقع جزيئات ADP وتتحول إلى ATP وهذه المواقع هي (الشكل 18-2):

- 1- الموقع الأول: وينحصر بين NADH و CoQ .
- 2- الموقع الثاني: وينحصر بين سايتوكروم b وسائتوكروم c.
- 3- الموقع الثالث: وينحصر بين سايتوكروم c والاكسجين.

د- هناك ثلاث فرضيات لتفسير آلية الفسفرة التأكسدية وهي:

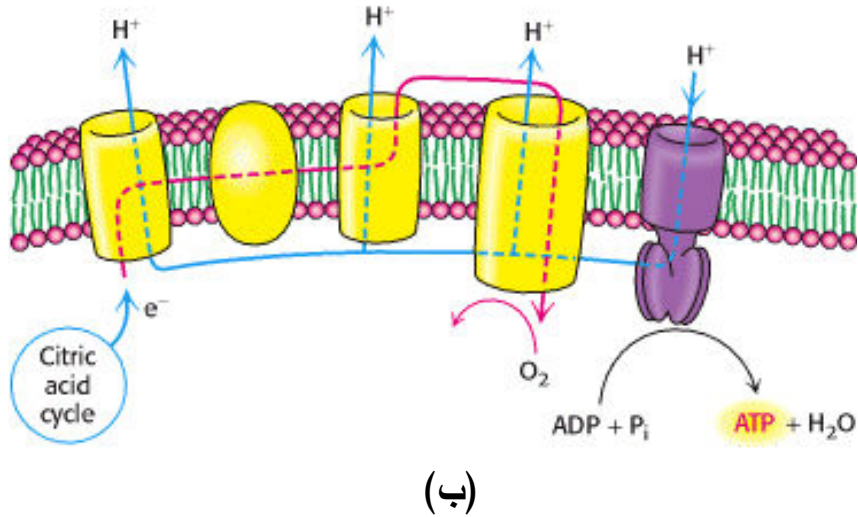
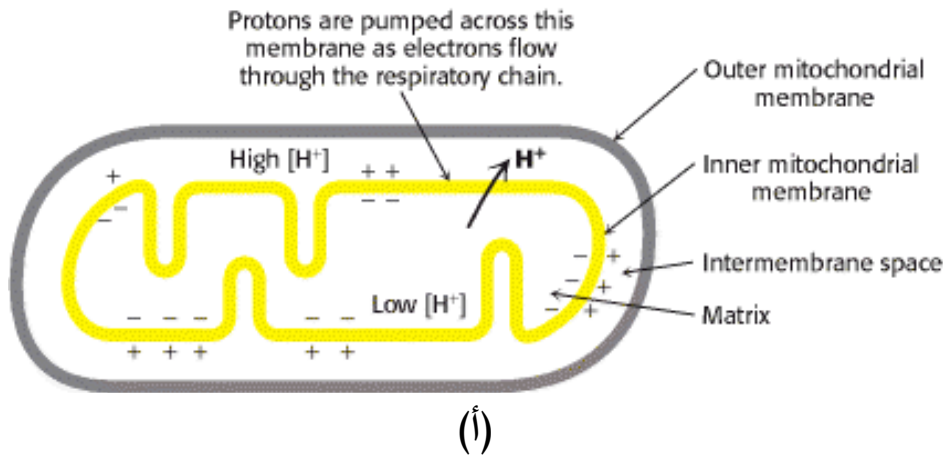
1- **فرضية الازدواج الكيماوي Chemical coupling hypothesis**: تتضمن هذه الفرضية التي افترضت من قبل العالم سليتر Slater بأنه عند انتقال الإلكترونات من القوى المختزلة إلى الأوكسجين يتولد مركب وسطي ذو أصرة تساهمية غنية بالطاقة يستخدم بوصفها مادة أولية لتكوين الأصرة الفوسفاتية ذات الطاقة العالية لـ ATP **لاحظ المعادلات أدناه:**



إن هذا النموذج مبنى على آلية الفسفرة المرتبطة بمادة الأساس Substrate link-phosphorylation كما في فسفرة 3- فوسفوكلسيريت إلى 1،3- ثنائي فوسفو كلسيريت في الساييتوبلازم او فسفرة GDP إلى GTP في الماييتوكوندريا بواسطة سكسنايل CoA. فشلت جميع المحاولات العملية لحد الآن لعزل المركب الوسطي الحامل للطاقة.

2- **فرضية التغيير في التركيب الثلاثي الأبعاد للبروتين**: أفترض العالم بوير Boyer في هذه الفرضية انه عند انتقال الإلكترونات من القوى المختزلة إلى الأوكسجين يؤدي إلى التغيير في التركيب الثلاثي للبروتينات في السلسلة التنفسية وبالتالي تعمل على إنتاج طاقة على شكل ATP، ولكن فشلت جميع المحاولات العملية أيضا لإثبات هذه الفرضية.

3- **فرضية التنافذ الكيماوي Chemiosmotic hypothesis**: أفترض العالم ميتجل Mitchell في هذه الفرضية ان الغلاف الداخلي للماييتوكوندريا يكون غير نافذ للبروتونات (H^+). وعند انتقال الإلكترونات من احد النواقل الإلكترونية ($NADH$ أو $FADH_2$) إلى الأوكسجين عبر بروتينات السلسلة التنفسية يسبب انتقال البروتونات عبر الغلاف نحو الخارج. وهكذا فإن السلسلة التنفسية تعمل مضخة لضخ البروتونات وتتولد قوة نتيجة للاختلاف بين الشحنة وتركيز البروتونات عبر الجدار الداخلي للميتوكوندريا (الشكل 19-2 أ)، وفي هذه الحالة تعد البروتونات (الحاملة للطاقة) القوة الدافعة لتكوين جزيئات ATP من اتحاد ADP مع Pi بواسطة إنزيم ATP synthase **لاحظ (الشكل 19-2 ب):**



الشكل (19-2): (أ) الاختلاف بين الشحنة وتركيز البروتونات عبر الجدار الداخلي للميتوكوندريا. (ب) الاختلاف بين الشحنة وتركيز البروتونات تولد قوة دافعة لتكوين جزيئات ATP من اتحاد ADP مع P_i بواسطة إنزيم ATP synthase عبر الجدار الداخلي للميتوكوندريا.

مسار الكلايكوجينوليسيس (تقويض الكلايكوجين) Glycogenolysis pathway

1- تعريف المسار:

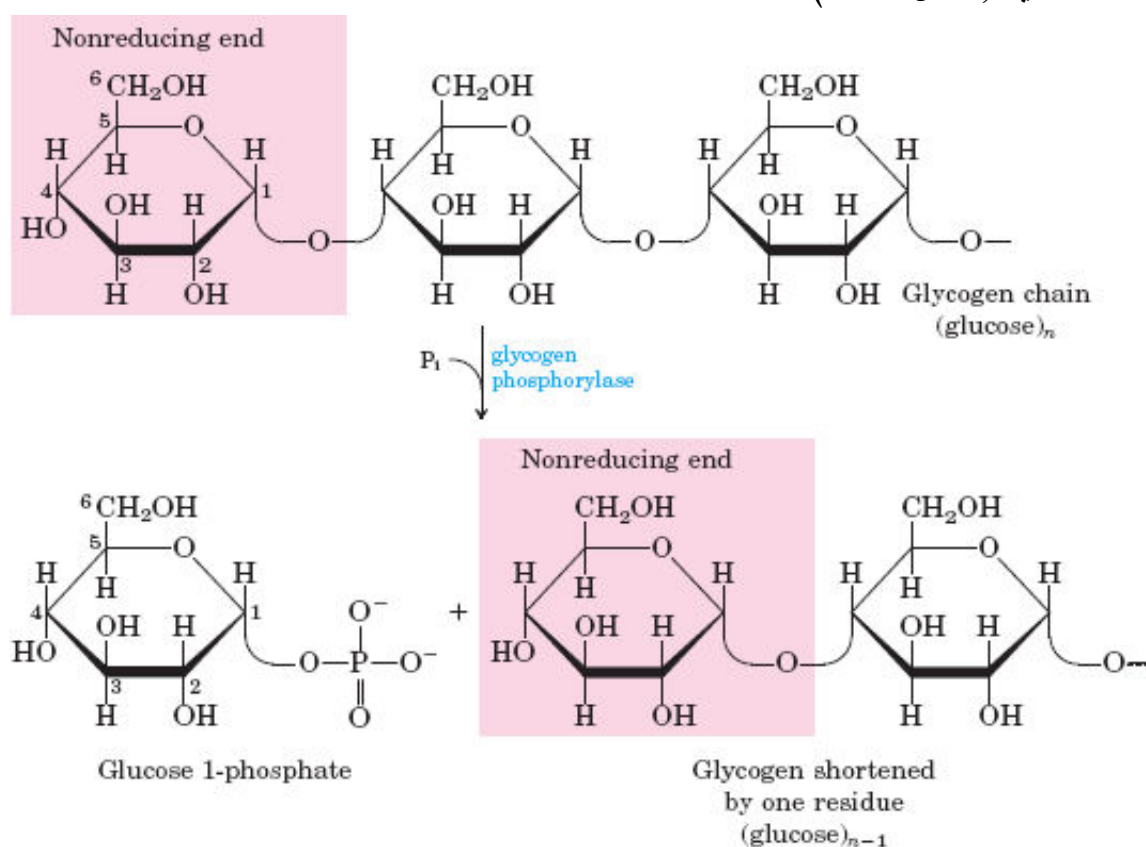
الكلايكوجينوليسيس عملية يتم من خلالها تقويض (انحلال) الكلايكوجين المتكون في الجسم وتحويله

إلى كلوكوز 1- فوسفات الذي يمكن ان يدخل مسار الكلايكوليسيس.

2- موقع العملية في الجسم: تتركز العملية في الكبد والعضلات لان هذه المناطق تعد مناطق رئيسة لخرن الكلايكوجين.

3- موقع العملية في الخلية: السايئوبلازم.

4- المعادلة الكلية (الشكل 2-29):



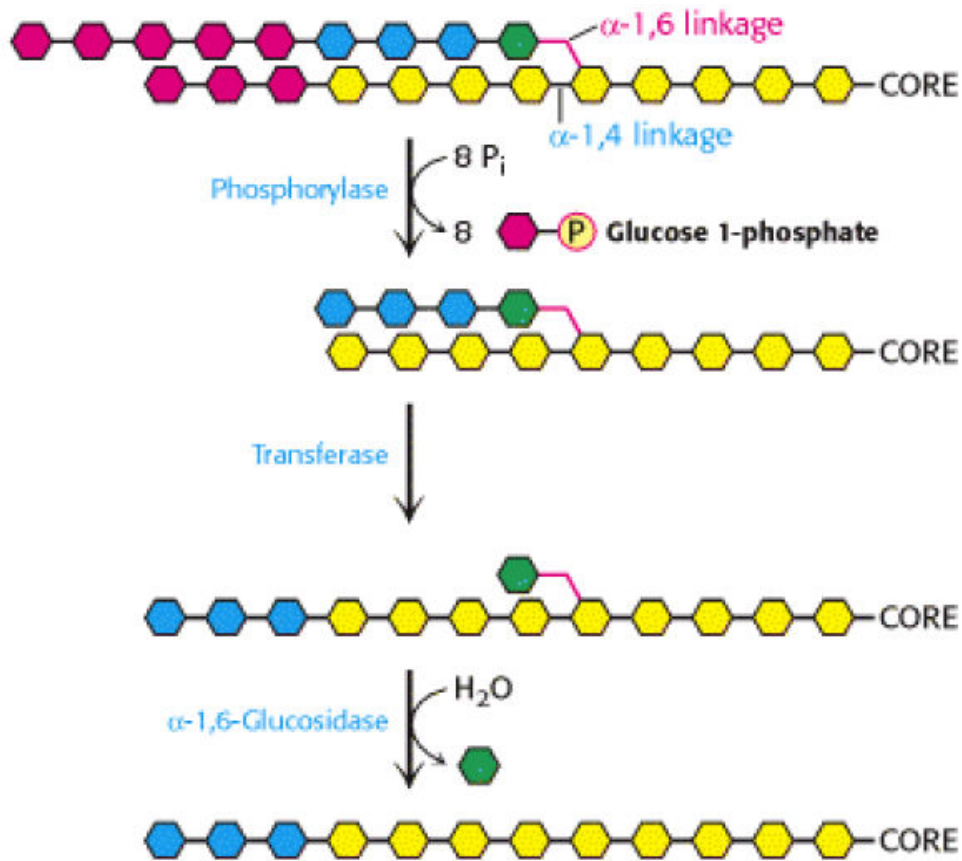
الشكل (2-29): معادلة تحلل الكلايكوجين من نهاية السلسلة غير المختزلة Nonreducing end.

5- الغاية من المسار:

تقويض الكلايكوجين لإنتاج الطاقة عن طريق تحويلها إلى جزيئات من كلوكوز 1- فوسفات ومن ثم

دخولها إلى مسار الكلايكوليسيس بعد تحويلها إلى كلوكوز 6- فوسفات.

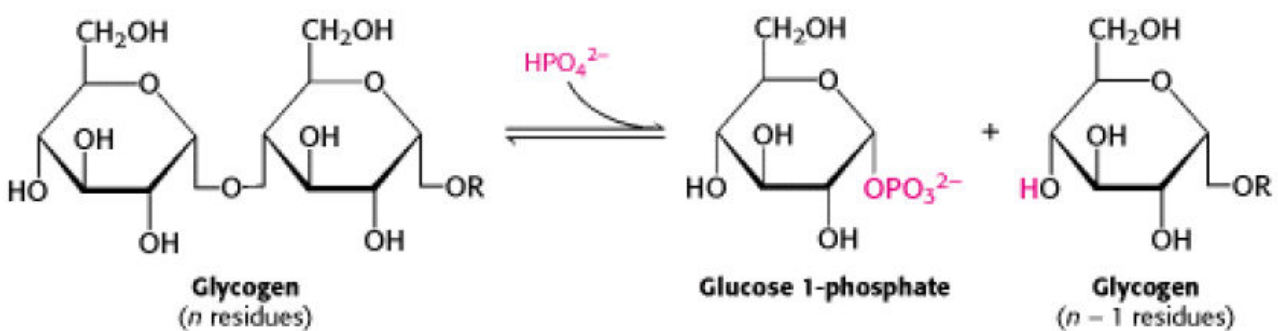
6- مخطط مسار الكلايكوجينوليسيس (الشكل 2-30):



الشكل (2-30): مسار الكلايوجينوليسيس.

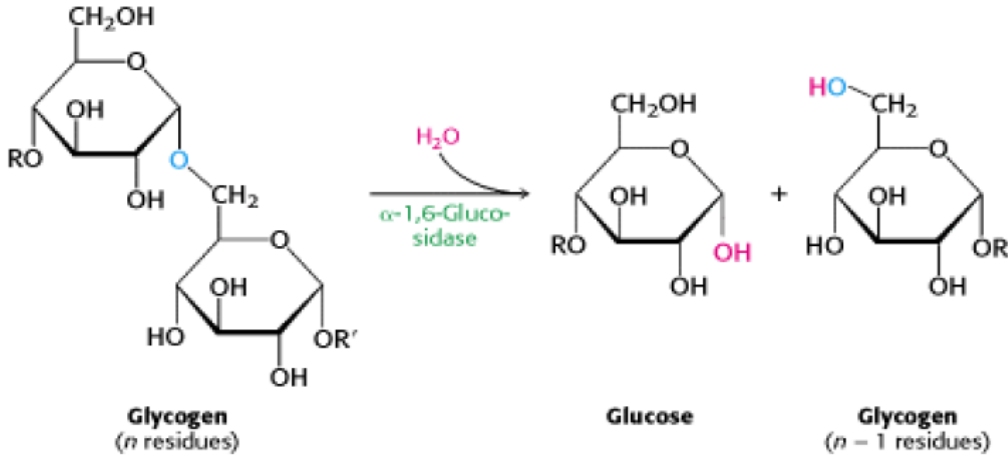
7- الخطوات التفصيلية للمسار:

أ- يهاجم إنزيم كلايوجين فوسفوريليز Glycogen phosphorylase نهايات سلسلة الكلايوجين غير المختزلة محلاً إياه إلى وحدات من الكلوكوز 1- فوسفات بعملية فسفرة أو اصر ألفا (1-4) الكلايوسيدية (وهي الأواصر التي تربط بين وحدات الكلوكوز) (المعادلة أدناه) ويتوقف الإنزيم عندما يصل عدد وحدات الكلوكوز الى أربعة عند نقطة التفرع في السلاسل الجانبية للكلايوجين. يعد إنزيم الفسفوريليز من الإنزيمات المنظمة الذي يقع تحت تأثير (تنظيم) هرموني الأبينفرين والكلوكاكون ضمن تفاعلات تسمى تفاعلات التيار Cascade reactions والتي سوف يتم ذكرها لاحقاً.



ب- يأتي بعد ذلك دور إنزيم ترانسفيريز Transferase اذ يقوم بنقل ثلاث وحدات من الكلوكوز من نقطة التفرع وتحويلها إلى نهاية السلسلة الأخرى لتكون معرضة للمهاجمة من قبل إنزيم كلايكوجين فوسفوريليز وتقويضها (الشكل 30-2).

ج- يأتي الآن دور إنزيم مزيل التشعب Debranching enzyme (ويسمى أيضاً إنزيم ألفا (6-1) كلوكوسايديز α -1,6-Glucosidase) الذي يقوم بمهاجمة أصرة (6-1) كلوكوزيل الموجودة في نقطة التفرع محرراً بذلك وحدة كلوكوز كما في المعادلة أدناه:



د- إن كلوكوز 1- فوسفات المتكون في الكبد أو العضلات يتحول إلى كلوكوز 6- فوسفات بواسطة إنزيم فوسفوكلوكو ميوتيز Phosphogluco mutase والذي يدخل إلى مسار الكلايكوليسيس في العضلات مباشرة لإنتاج الطاقة اما في الكبد فيتحول كلوكوز 6- فوسفات إلى الكلوكوز الحر بفعل إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز Glucose 6-phosphatase ويذهب الكلوكوز إلى الدم وعن طريقه إلى الأنسجة الأخرى. إن إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز يكون فعالاً في الكبد (وكذلك في الكلية) ولكنه غير موجود في العضلات (اذ ان دور الكلايكوجين في الكبد يختلف عما في العضلات). (سؤال: علل توفر إنزيم الكلوكوز 6- فوسفاتيز في الكبد وعدم توفره في العضلات؟).

8- الوسائل التنظيمية لمسار الكلايكوجينوليسيس

تتم العمليات التنظيمية باستخدام الإنزيمات المنظمة.

أ- تزداد العملية عند قلة الطاقة (ATP).

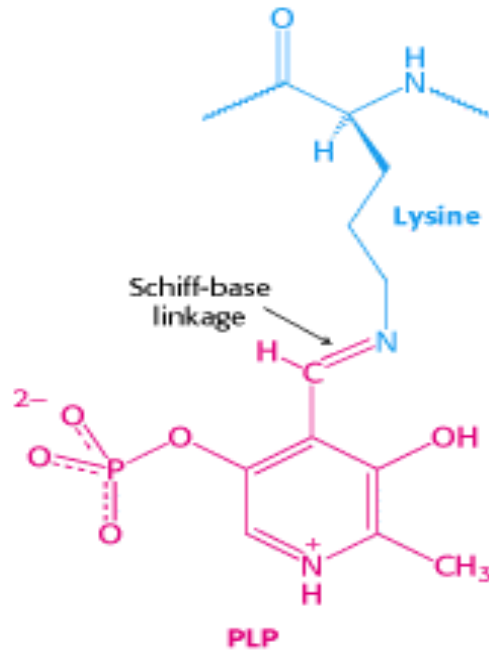
ب- يقوم إنزيم كلايكوجين فوسفوريليز أحد الإنزيمات المنظمة لمسار تقويض الكلايكوجين والذي يتششط بتأثير من هرمونات الأدرينالين (الإبنفرين Epinephrin) أو هرمون الكلوكاكون على زيادة استمرارية الكلايكوجينوليسيس (تقويض الكلايكوجين) ويقل عند انخفاض نسبة هذه الهرمونات في الدم.

ج- يعد AMP الحلقي (cAMP) الناتج من تفاعلات التيار احد أهم المركبات التي تسيطر على عملية تقويض أو بناء الكلايكوجين إذ يعمل مرسلاً ثانياً Second messenger ليظهر تأثيرات هرمونات الكاتيول أمين وهرمون الكلوكاكون داخل الخلية والذي يتثبط عمله عند تحلله من قبل إنزيم

فوسفودايستريز Phosphodiesterase التي تزداد فعالية هذه الإنزيم عند إفراز هرمون الأنسولين ولكن الملفات للانتباه ان الكافيين المتواجد في القهوة والثايوفيلين الذي يتواجد في الشاي يعملان على تثبيط عمل إنزيم فوسفودايستريز وبالتالي يبقى AMP الحلقي مستمراً بفعالته ونشاطه داخل الجسم بتفاعلاته المختلفة.

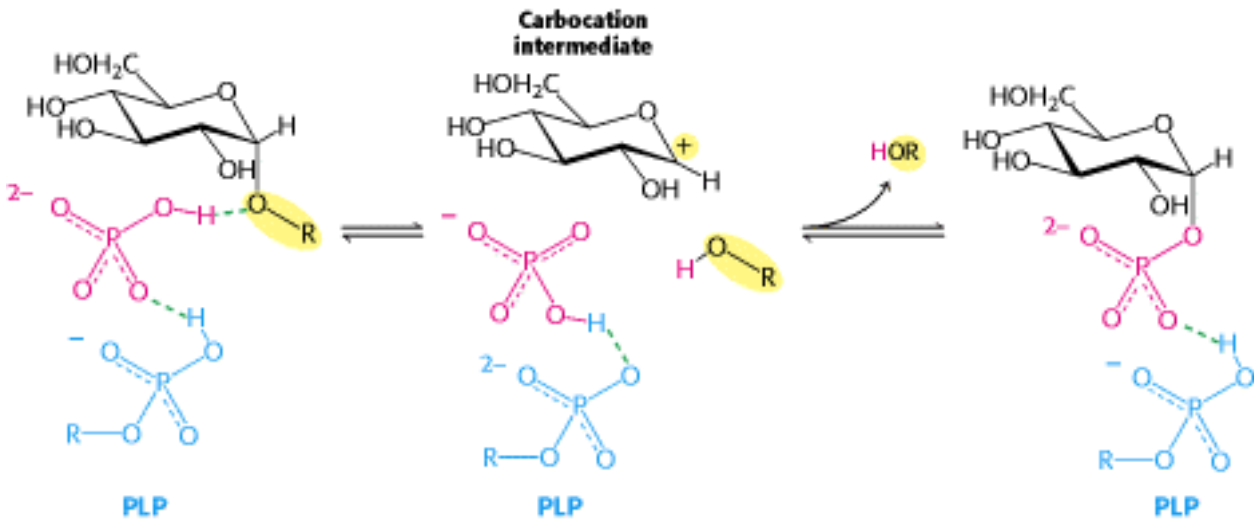
9- ملاحظات عامة عن مسار الكلايوجينوليسيس.

أ- إن مسار الكلايوجينوليسيس يزداد في العضلات بمعدل أكثر من مائة مرة خلال عملية تقلصها وذلك عبر تنشيط إنزيم فوسفوريليز المستخدم في تحلل الكلايوجين بعد زيادة فعالية إنزيم فوسفوريليز كاينيز من قبل أيونات الكالسيوم (Ca^{++})، وهذه الحالة تكون مشابهة في عملية نقل الإشارات العصبية إذ أن تقويض الكلايوجين باستخدام إنزيم الفوسفوريليز يحتاج إلى مرافق إنزيمي وهو فوسفات البيريديوكسال Pyridoxal phosphate (الذي يعد أحد الأشكال الفعالة لفيتامين B₆)، إذ مجموعة الألديهيد للمرافق الإنزيمي تكون قواعد شيف Schiff base بارتباطها مع الحامض الأميني اللايسين في الإنزيم **لاحظ الشكل أدناه:**



الشكل (2-31): ارتباط فوسفات البيريديوكسال PLP مع الحامض الأميني اللايسين في الإنزيم لتكوين قواعد شيف Schiff base .

اذ يشترك في ميكانيكية تقويض الكلايوجين لإنتاج كلوكوز 1- فوسفات من خلال مجموعة الفوسفات في الموقع 5' لجزيئة البيريديوكسال التي تعمل سوية مع الفوسفات اللاعضوية (HPO_4^-) بواسطة إعطاء بروتون ثم استقبال بروتون وهذا يعد عاملاً مساعداً حامضياً- قاعدياً Acid- base catalyst (الشكل 2-32).



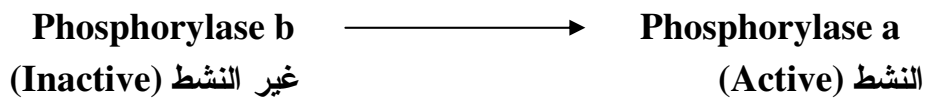
الشكل (2-32): ميكانيكية الفوسفوريلاز في تقويض الكلايوجين.

ب- إن عملية تحلل الكلايوجين تتحفز من قبل هرمونات الإبنفرين والكلوكاكون. إذ إن الهرمونات التي تعمل على تكوين AMP الحلقي تلعب دوراً مهماً في العمليات التنظيمية، فعلى سبيل المثال قد تتحفز إنزيمات تحلل الكلايوجين في الكبد للمحافظة على نسبة الكلوكوز في الدم ضمن المستويات الطبيعية.

تفاعلات التيار Cascade reactions

lec 12

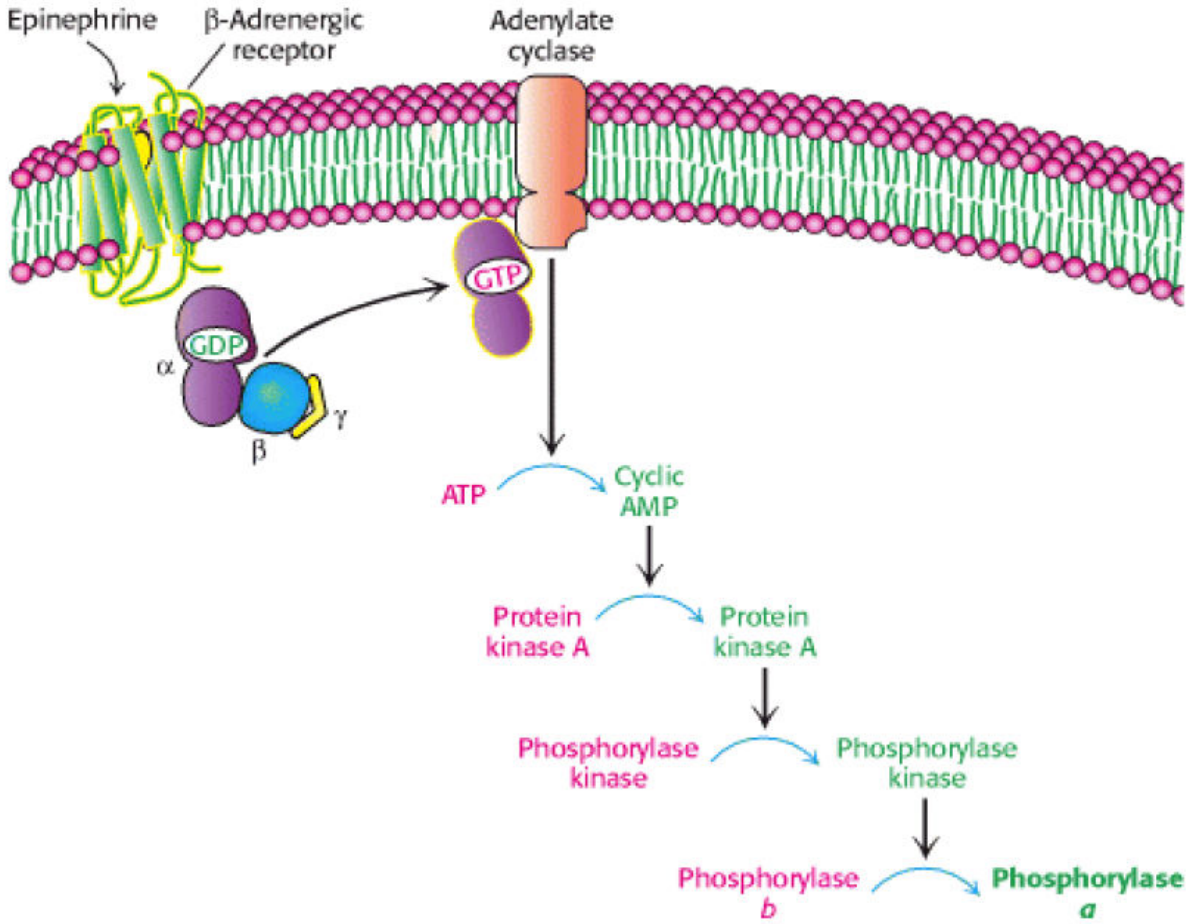
- 1- تعريف تفاعلات التيار: وهي عبارة عن سلسلة من التفاعلات التي تحدث بأقل من ثانية من أجل تحويل إنزيم الفوسفوريلاز b غير النشط إلى الفوسفوريلاز a النشط لأداء فعاليات مختلفة فيما بعد.
- 2- الموقع في الجسم: الأنسجة العضلية.
- 3- الموقع في الخلية: السائتوبلازم
- 4- المعادلة الكلية:



5- الغاية من التفاعلات:

تحويل إنزيم الفوسفوريلاز غير الفعال إلى إنزيم الفوسفوريلاز الفعال لاستخدامه في تقويض الكلايوجين وتحويل الأخير إلى وحدات من كلوكوز 1- فوسفات لاستخدامها في إنتاج الطاقة.

6- المخطط التفصيلي لتفاعلات التيار (الشكل 2-33).



الشكل (2-33): تفاعلات التيار.

7- الخطوات التفصيلية لتفاعلات التيار (الشكل 2-33):

- أ- يحفز هرمون الأدرينالين (الإبنفرين) إنزيم الأدينيل سايكليز Adenyl cyclase فيحوّله إلى الشكل الفعال.
- ب- يقوم إنزيم أدينيل سايكليز بتحويل ATP إلى AMP الحلقي (Cyclic AMP (cAMP)).
- ج- إن مركب AMP الحلقي يعمل على تنشيط إنزيم بروتين كاينيز Protein kinase.
- د- يقوم إنزيم بروتين كاينيز النشط على فسفرة إنزيم فوسفوريليز كاينيز Phosphorylase kinase غير النشط إلى الشكل النشط بواسطة ATP.
- هـ- يقوم إنزيم فوسفوريليز كاينيز النشط بتحويل فوسفوريليز b غير النشط إلى فوسفوريليز a النشط بوجود ATP والعامل المرافق Mg^{+2} .
- و- يقوم فوسفوريليز a النشط على تقويض الكالايكوجين منتجاً كلوكوز 1- فوسفات.

8- ملاحظات عامة على تفاعلات التيار:

تتنشط فعالية إنزيم فوسوريليز كايينيز بالفسفرة Phosphorylation وكذلك مستويات أيونات الكالسيوم والتي تزداد غالباً في الأنسجة العضلية عند تقلصها محررة أيونات الكالسيوم من الشبكة الساركوبلازمية Sarcoplasmic reticulum.

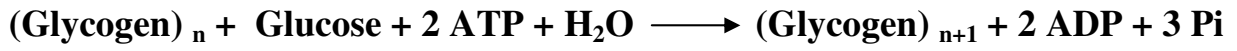
بناء الكلايوجين (الكلايوجنيزيس) Glycogenesis

1- تعريف العملية: تلك العملية التي يتم فيها إضافة وحدات من الكلوكوز الى الكلايوجين المخزون.

2- موقع العملية في الجسم: الكبد والعضلات.

3- موقع العملية في الخلية: السايوبلازم.

4- المعادلة العامة:



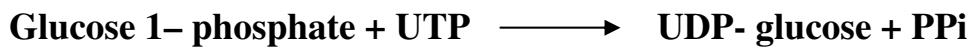
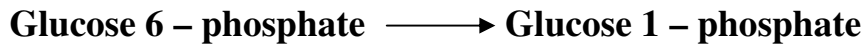
5- الغاية من العملية: إضافة وحدات من الكلوكوز الى الكلايوجين كونه وسيلة لخرنه واستخدامه في

وقت الحاجة والتي تحدث عند الشبع وتوفر الكلوكوز بكميات كبيرة. ويمكن أن تحدث العملية عند زيادة

كلوكوز 6- فوسفات في بعض الحالات المرضية مثل مرض فون جيرك Von-Grirks (مرض خزن

الكلايوجين نوع I) نتيجة نقص إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز Glucose 6-phosphatase .

6- معادلات المسار بشكل عام :



7- الخطوات التفصيلية لمسار الكلايوجنيزيس

يتضمن مسار الكلايوجنيزيس عدة خطوات كالآتي:

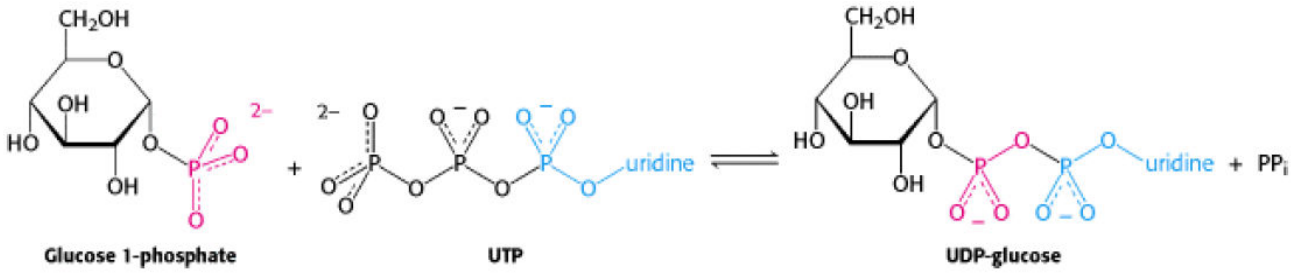
أ- تحول الكلوكوز إلى الكلوكوز 6- فوسفات بواسطة إنزيم كلوكو كايينيز (او إنزيم هيكسوكايينيز بالاعتماد على تركيز الكلوكوز في الدم).

ب- تحول كلوكوز 6- فوسفات إلى كلوكوز 1- فوسفات بواسطة إنزيم فوسفوكلوكوميوتيز

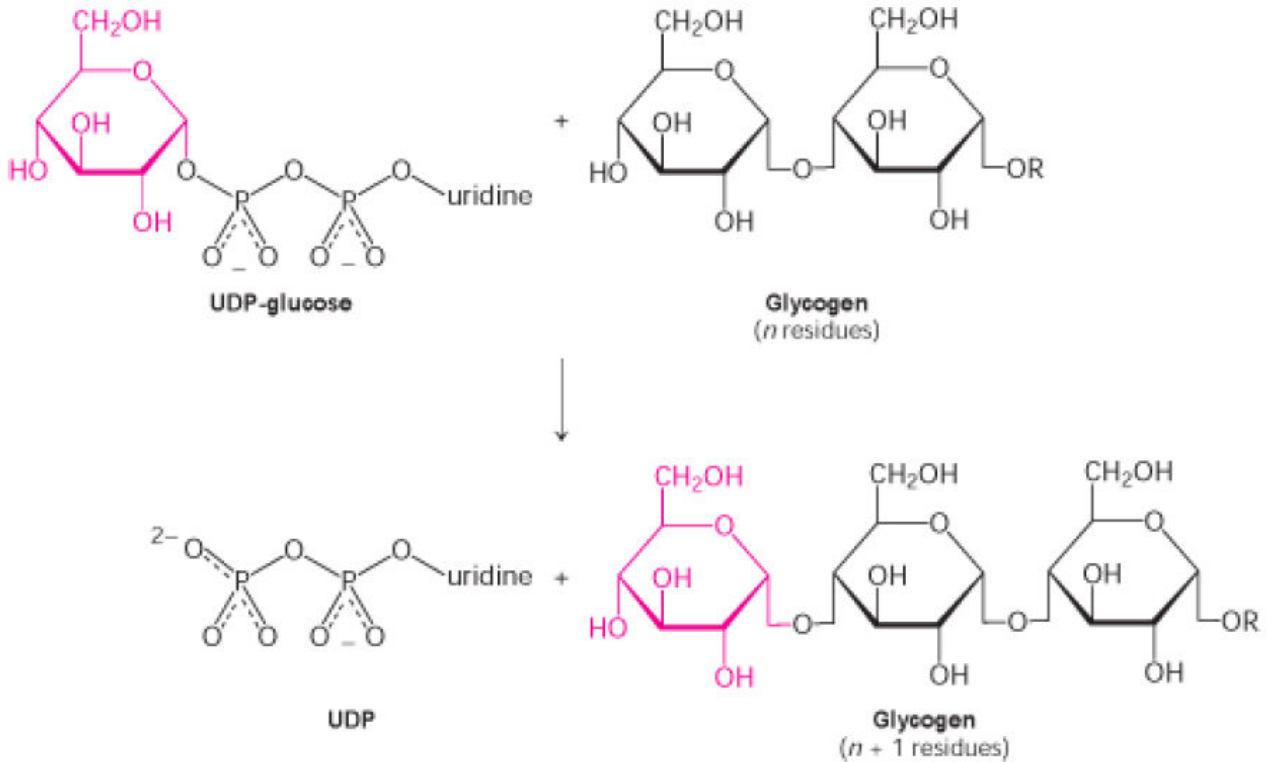
Phosphoglucomutase (الذي من مميزاته تحويل مجموعة من ذرة كربون إلى ذرة كربون أخرى

في نفس الجزيئة).

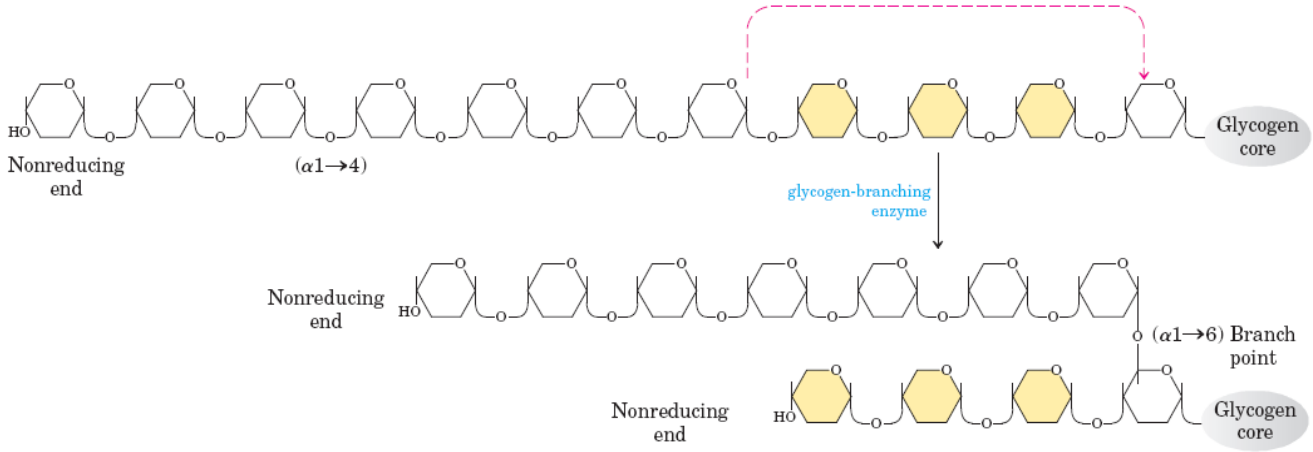
ج- تحول كلوكوز 1- فوسفات إلى كلوكوز يوردين ثنائي الفوسفات Uridine diphosphate glucose (UDPG) بوساطة إنزيم كلوكوز يوردين ثنائي الفوسفات بايروفوسفوريليز، ويعد UDPG المادة الأولية لبناء الكلايوجين كما في المعادلة أدناه:



د- تنتقل وحدة الكلوكوز الموجودة في المادة UDPG الى النهاية غير المختزلة لسلسلة الكلايوجين مكوناً أصرة ألفا (4-1) الكلايوسيدية بفعل إنزيم سنثيز Glycogen synthase.

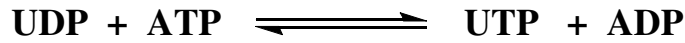


هـ- يتم نقل ست او سبع من وحدات الكلوكوز في سلسلة الكلايوجين الى السلسلة الأخرى في حالة تكوين أصرة ألفا (1-6) عند بناء سلسلة فرعية في الكلايوجين وبفعل إنزيم التفرع Glycogen-branching enzyme (لاحظ الشكل الآتي).



الشكل (2-34): تكون سلسلة متفرعة في الكلايوجين بانتقال سبع وحدات كلوكوز من النهاية الكلايوجينية غير المختزلة Nonreducing end لتكوين اصرة ألفا 1-6 كلايكوسيد.

و- إن جزيئة UDP الناتجة من المسار يمكن تحويلها الى UTP لإعادة استخدامها وذلك بنقل مجموعة الفوسفات من ATP الى UDP وكما في التفاعل الآتي:



8- تنظيم مسار الكلايوجنزيس:

أ- بوجود الكلوكوز بكميات كبيرة يتجه المسار بالاتجاه الموجب أي بإضافة وحدات جديدة من الكلوكوز الى الكلايوجين (بناء الكلايوجين) ولكن عند قلة الكلوكوز يتجه المسار بالاتجاه السالب نحو تقويض الكلايوجين (كلايوجينوليسيس).

ب- يتم تنظيم الكلايوجين سنثيز بالفسفرة وإزالة الفسفرة وهي وسيلة تنظيمية في عمليتي بناء وتقويض الكلايوجين. فالفسفرة تنشط إنزيم الكلايوجين فوسفوريليز وتنشط إنزيم الكلايوجين سنثيز فيكون تقويض الكلايوجين هو السائد ويتوقف مسار بناءه، أما في حالة إزالة الفسفرة من الإنزيمات المنظمة فيكون العكس ويصبح بناء الكلايوجين هو السائد ويتوقف تقويضه وهذا مثال آخر (فضلاً عن إنزيم بايروفيت ديهيدروجينيز المعقد) على التحويرات التساهمية كوسيلة تنظيمية في المسارات الأيضية.

ج- هرمون الأنسولين يعمل على تحفيز بناء الكلايوجين من خلال تسهيل دخول الكلوكوز الى الخلايا وتحوله الى كلوكوز 6- فوسفات ثم إضافته الى الكلايوجين على هيئة كلوكوز 1- فوسفات.

9- ملاحظات عن مسار الكلايوجنزيس

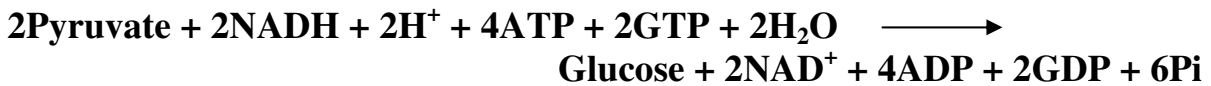
أ- تحتاج عملية إضافة وحدة كلوكوز إلى سلسلة الكلايوجين إلى جزيئين من ATP، الأولى تستخدم في الفسفرة (بوساطة إنزيم هيكسوكاينيز أو إنزيم كلوكوكاينيز) لتحوله الى كلوكوز 6- فوسفات والثانية لتحويل جزيئة UDP إلى UTP.

ب- يكون خزن الكلايوجين في العضلات بتركيز 0.5-1 % وفي الكبد بتركيز 2-8 % ويستخدم في العضلات بوصفه مصدراً مهماً للطاقة اللازمة للتقلص وذلك لفترة محدودة ، أما في الكبد فإن دور الكلايوجين الرئيس هو المحافظة على تركيز الكلوكوز في الدم بمستواه الطبيعي (70-110 ملغم/100 مل دم).

Gluconeogenesis (مسار الكلوكونيوجنزيس)

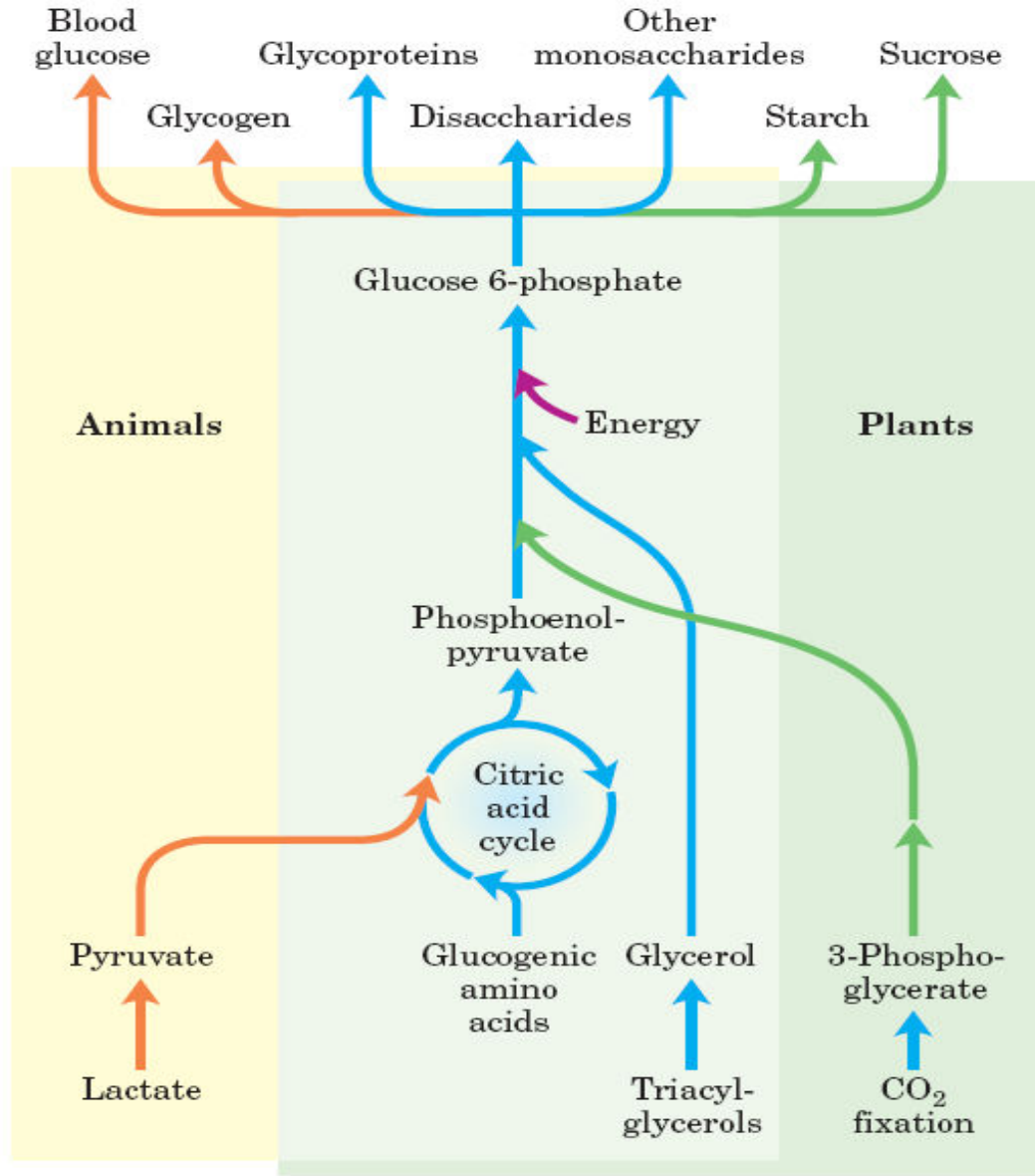
- 1- **تعريف المسار:** الكلوكونيوجنزيس مسار يتم من خلاله تكوين الكربوهيدرات (الكلوكوز) من مواد أولية غير كربوهيدراتية كالأحماض الأمينية أو اللاكتيت أو البايروفيت أو الكلسيريت أو أوكزالوأسيتيت. إذ يعد الكلوكوز مادة الوقود الأساسية لعمل الدماغ والأنسجة العضلية واثناء الصيام فإن الكبد لديه كلايوجين مخزون يكفي لتزويد الجسم بالكلوكوز لفترة 12-24 ساعة وفي حالات الانقطاع عن الطعام لفترات أطول فإن مصدر الكلوكوز عبر عملية توليد السكر من الكلسيرول (الناتج من تحلل الكلسيريديت الثلاثية) أو من الأحماض الكيتونية (المشتقة من تفويض الأحماض الأمينية) أو من البروبونيت Propionate القادم من عملية تحلل الأحماض الدهنية والذي يدخل دورة كربس بتحوله إلى سكسنايل مرافق الإنزيم A .
- 2- **موقع المسار في الجسم:** يحدث المسار في الكبد والكلية بكميات كبيرة وفي الدماغ والعضلات بكميات ضئيلة ويمكن حدوثها أيضاً في الخلايا الظهارية Epithelium cells للأمعاء.
- 3- **موقع المسار في الخلية:** يتم جزء من المسار في المايكوكوندريا والجزء الآخر في السايتوبلازم.

4- المعادلة الكلية:

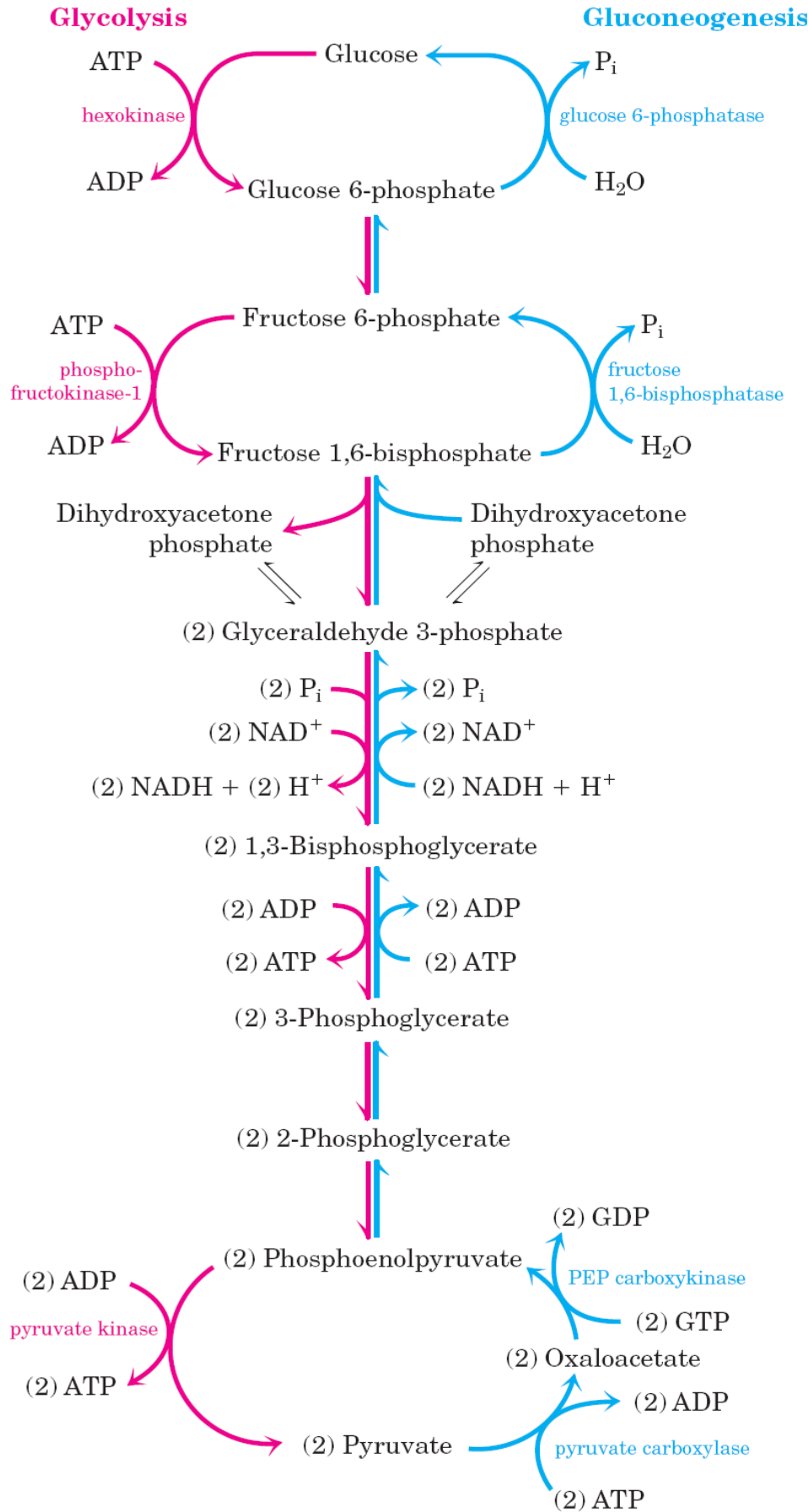


5- **الغاية من المسار:**

- أ- المحافظة على نسبة الكلوكوز في الدم بالمستوى الطبيعي (النسبة الطبيعية تقدر بين 70-110 ملغم/100 مل دم) وذلك من خلال استخدام مواد أولية قد تحتوي على ثلاث ذرات كربون مثل اللاكتيت والبايروفيت والكليسول وغيرها لتحويلها الى الكلوكوز.
- ب- بناء سكريات ثنائية أو متعددة الوحدات أو بناء الكربوهيدرات المرتبطة بالبروتين Glycoprotein كما مبين في الشكل (2-35).



الشكل (2-35): بناء سكريات ثنائية او متعددة الوحدات او بناء الكربوهيدرات المرتبطة بالبروتين من مركبات اللاكتيت والأحماض الأمينية وثلاثي أسيل الكليسيرول او من خلال تثبيت CO₂ في حالة النباتات. اذ يلاحظ ان جزيئة الكلوكوز 6- فوسفات الوحدة الأساسية في عمليات البناء المختلفة.



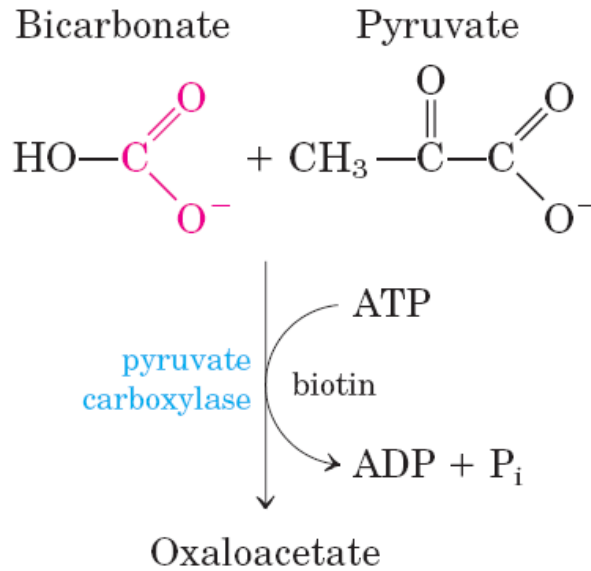
الشكل (2-36): مسار كلوكونيوجنزيس.

7- الخطوات التفصيلية للمسار:

إن مسار الكلوكونيوجنزيس كما يلاحظ من الشكل (36-2) يسري باتجاه معين إذ هناك العديد من الإنزيمات العكسية مشتركة بين هذا المسار ومسار الكلايكوليسيس ولكن هناك ثلاثة إنزيمات غير عكسية (تنظيمية) لا تتشابه بين المسارين وبالتالي يعد المساران غير متعاكسين وهذه الإنزيمات التنظيمية في مسار الكلايكوليسيس يتم اجتيازها بإنزيمات أخرى تابعة لمسار الكلوكونيوجنزيس والتي تتم بخطوات عدة وفي ما يأتي وصف لتلك الخطوات:

أ- تحول البايروفيت إلى فوسفواينول بايروفيت، والتي تتم كالآتي:

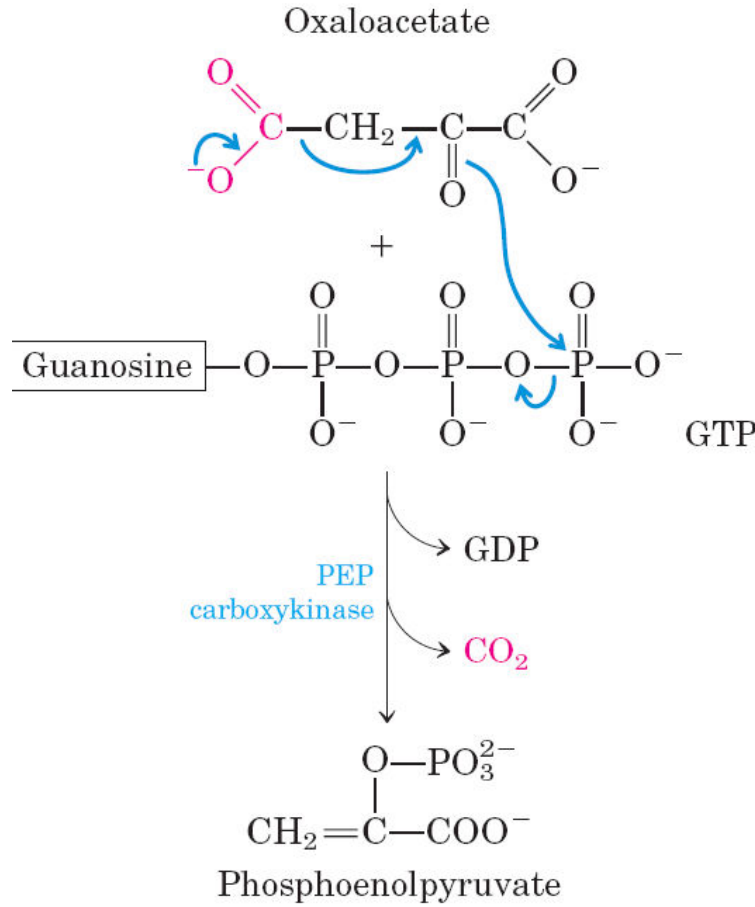
1- يتحول البايروفيت في المايتركونديريا إلى الأوكزالوأسيتيت بفعل إنزيم بايروفيت كاربوكسيليز Pyruvate carboxylase كما في المعادلة أدناه، إذ تحتاج هذه العملية إلى جزيئة ATP والمرافق الإنزيمي البايوتين Biotin و CO₂ لتثبيته على البايروفيت (يلاحظ دائماً لتثبيت CO₂ يتم استخدام البايوتين مع إنزيمات الكاربوكسيليز وجزيئة واحدة من ATP) ويعد الإنزيم المشار إليه من الإنزيمات المنظمة (الألوستيرية).



2- نظراً لعدم مقدرة أوكزالوأسيتيت الخروج من المايتركونديريا، فهناك مساران يتم استخدامهما لخروج الأوكزالوأسيتيت وهما:

- i- يتحول إلى الحامض الأميني الأسبارتيت بفعل أحد إنزيمات نقل مجموعة الأمين Transaminase الذي يغادر المايتركونديريا عن طريق بوابات خاصة إلى الساييتوبلازم ويتحول مرة أخرى إلى الأوكزالوأسيتيت بنفس إنزيمات نقل مجموعة الأمين .
- ii- يختزل إلى الماليت بفعل إنزيم ماليت ديهيدروجينيز والذي يحتاج المرافق الإنزيمي NADH وبالتالي يمكن للماليت الخروج من المايتركونديريا إلى الساييتوبلازم أيضاً عن طريق بوابات خاصة والذي يعاد أكسدته إلى الأوكزالوأسيتيت بفعل إنزيم ماليت ديهيدروجينيز منتجاً NADH .

3- يتحول الأوكزالوأسيتيت في السايكوبلازم إلى فوسفواينول بايروفيت (PEP) بوساطة إنزيم فوسفواينول بايروفيت كاربوكسي كايبيز PEP carboxy kinase التي تحتاج العامل المرافق Mg^{++} وجزيئة GTP التي تتحول إلى GDP مع طرح CO_2 من البايروفيت كما في المعادلة أدناه:



إن محصلة التفاعل لتحول البايروفيت إلى فوسفواينول بايروفيت (PEP) هي:



اذ أن $\Delta G^{\circ} = 0.5$ كيلو سعرة/مول.

ويمكن الاستنتاج بأنه عندما تكون نسبة $\frac{ADP}{ATP}$ عالية أي تتوفر الطاقة فإن البايروفيت سيتحول إلى الأوكزالوأسيتيت والذي يكون مصيره معتمدا على نسبة $\frac{NADH}{NAD^+}$ في المايكوتونديريا. إن هذه النسبة تكون عالية عندما تكون دورة كريبس نشطة فيختزل الأوكزالوأسيتيت إلى الماليت ويغادر المايكوتونديريا لاستخدامه في بناء الكلوكوز.

ب- تحول الفركتوز 6،1- ثنائي الفوسفات إلى الفركتوز 6- فوسفات بوساطة إنزيم فركتوز 6،1- ثنائي الفوسفاتيز Fructose 1,6 – diphosphatase.

ج - تحول الكلوكوز 6- فوسفات إلى الكلوكوز بفعل إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز
.Glucose 6- phosphatase

8- تنظيم مسار الكلوكونيوجنزيس

أن عملية بناء أو استهلاك الكلوكوز يجب أن تتم ضمن وسائل تنظيمية محكمة للسيطرة على العمليتين والتي تكون أحدهما مناقضة للأخرى فمثلاً في الكبد تجري عملية بناء الكلوكوز (مسار الكلوكونيوجنزيس) وأيضاً عملية تقويض الكلوكوز (مسار الكلايكوليسيس) لذا يجب توفر نظام سيطرة لهذين المسارين وهناك

وسيلتان تنظيميتان وهما:

أ- الوسيلة التنظيمية الإنزيمية.

ب- الوسيلة التنظيمية الهرمونية.

أ- الوسيلة التنظيمية الإنزيمية:

هناك أربع إنزيمات تلعب دوراً رئيساً في مسار كلوكونيوجنزيس وهي كالتالي:

1- بايروفيت ديهيدروجينيز: يتثبط بوساطة كميات عالية من أسيتايل CoA والفسفرة وعندها يتنشط مسار بناء الكلوكوز (كلوكونيوجنزيس).

2- بايروفيت كاربوكسيليز: يتنشط بوساطة أسيتايل CoA وعندها يتجه المسار نحو بناء الكلوكوز.

3- بايروفيت كاينيز: يتثبط هذا الإنزيم بالحامض الأميني ألانين والأحماض الدهنية التي تمنعه من تحويل فوسفواينول بايروفيت إلى البايروفيت.

4- فركتوز 6،1- ثنائي الفوسفاتيز **Fructose 1,6-bisphosphatase**: يتنشط هذا الإنزيم بوساطة الستريت و 3- فوسفوكسيريت و بـ ATP ويتثبط بـ AMP .

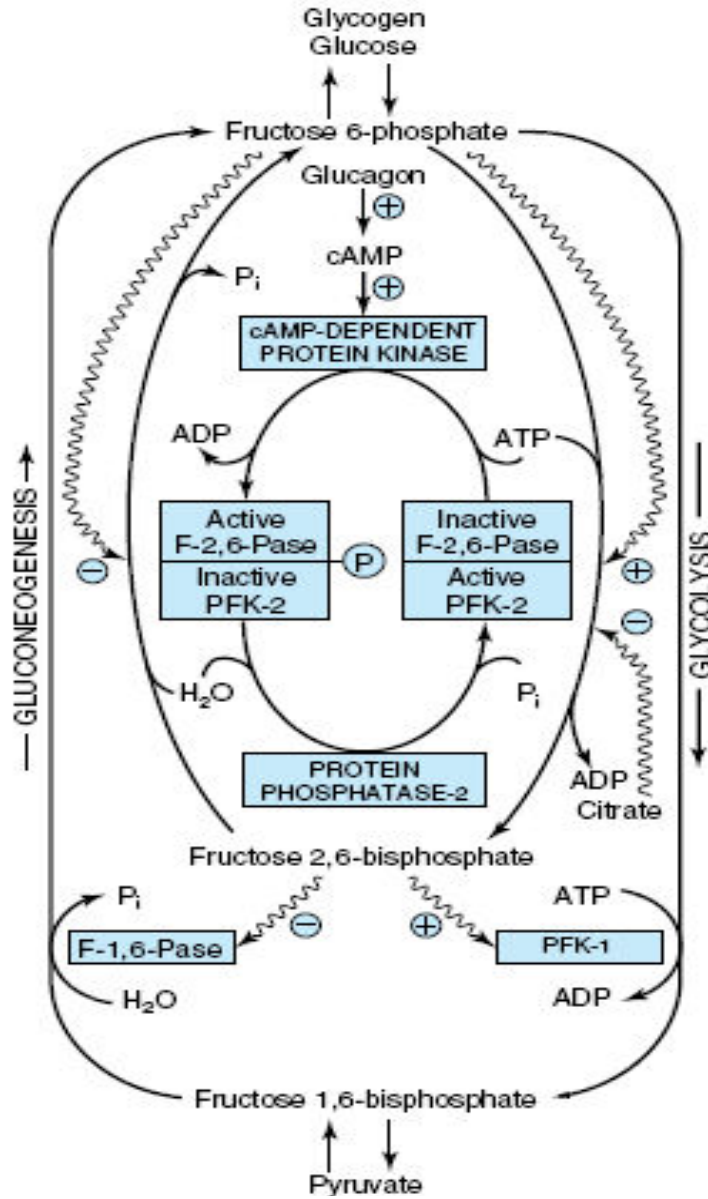
ب- الوسيلة التنظيمية الهرمونية:

إن كلاً من هرموني الأنسولين والكلوكاكون يعملان على تنظيم إنزيمي فوسفوفركتوكاينيز-1 (PFK-1) وفركتوز 6،1- ثنائي الفوسفاتيز من خلال السيطرة الهرمونية على مركب فركتوز 6،2- ثنائي الفوسفات الذي يتكون من تحول فركتوز 6- فوسفات إلى فركتوز 6،2- ثنائي الفوسفات بوساطة إنزيم فوسفوفركتوكاينيز-2 (PFK-2)، وأن عملية تحلله تتم بفعل إنزيم فركتوز 2، 6- ثنائي الفوسفاتيز **Fructose 2,6-bisphosphatase (F 2,6-Pase)** .

الأنسولين: عندما يرتفع مستوى الكلوكوز في الجسم يقوم الأنسولين بزيادة تركيز فركتوز 6،2- ثنائي الفوسفات (عن طريق زيادة تسهيل دخول الكلوكوز الى داخل الخلية) والذي ينشط فوسفوفركتوكاينيز-

1 (PFK-1) ويثبط إنزيم فركتوز 6،1- ثنائي الفوسفاتيز وبالتالي ينشط مسار الكلايكوليسيس ويثبط مسار الكلوكونيوجنزيس.

الكلوكاكون: إن هذا الهرمون ينشط مسار كلوكونيوجنزيس عن طريق تقليل تكوين المركب فركتوز 2،6-ثنائي الفوسفات بتنشيط إنزيم فوسفوفركتوكاينيز-2 بالفسفرة وبالتالي تنشط مسار الكلايكوليسيس، لاحظ الشكل (2-37).

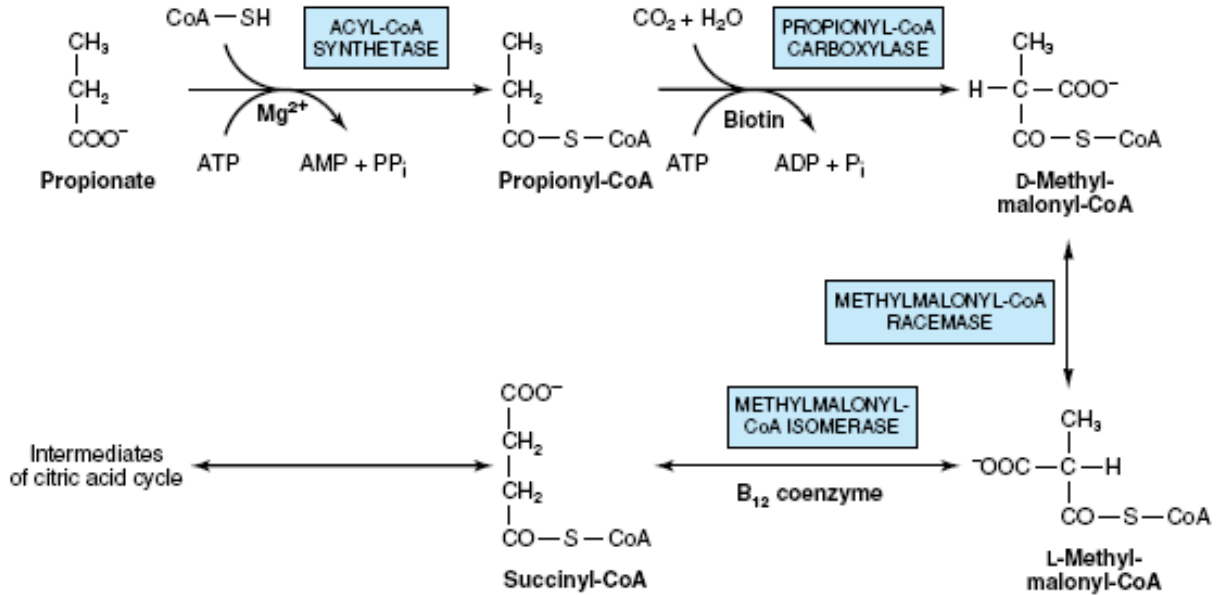


الشكل (2-37): تنظيم مساري الكلايكوليسيس والكلوكونيوجنزيس في الكبد بواسطة تركيز فركتوز 2،6-ثنائي الفوسفات وإنزيمي فوسفوفركتوكاينيز-1 و إنزيم فركتوز 6،1-ثنائي الفوسفاتيز.

9- ملاحظات عن مسار الكلوكونيوجنزيس:

أ- إن المصادر التي تستخدم لبناء سكر الكلوكوز تعد مصادر غير كربوهيدراتية وهي بالهيئة الآتية:
 1- جميع الأحماض الأمينية الناتجة من البروتين (عدا اللوسين Leucine والاييسين Lysine) وهذه الأحماض الأمينية تسمى الكلايكوجينيك Glycogenic amino acids. إذ يدخل قسم منها دورة كربس والقسم الآخر يتحول إلى البايروفيت وفي النتيجة النهائية يتحولون إلى فوسفواينول بايروفيت الذي يعاني تحولات أخرى وصولاً لتكوين سكر الكلوكوز.

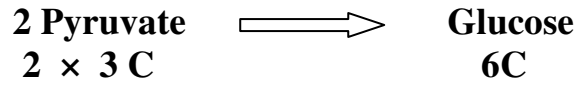
- 2- اللاكتيت والبايروفيت اللذان يتحولان إلى فوسفواينول بايروفيت ومن ثم تحولهما إلى الكلوكوز.
- 3- الكلسيروول الناتج من تحلل الدهون ثلاثية الكلسيريدات، اذ يدخل الكلسيروول مسار الكلوكونيوجنزيس بعد تحوله إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات.
- 4- البروبيونيت Propionate يعد المصدر الرئيس للكلوكوز في المجترات Ruminants ويدخل مسار الكلوكونيوجنزيس عبر دورة كربس من خلال التحولات الآتية (لاحظ الشكل أدناه):



الشكل (2-38): أيض البروبيونيت.

- أ- يتحول البروبيونيت إلى بروبانول CoA بفعل إنزيم Acyl CoA synthetase الذي يحتاج إلى جزيئة ATP و CoASH.
- ب- يتحول بروبانول CoA إلى D- ميثيل مالونيل CoA بواسطة إنزيم بروبانول CoA كاربوكسيليز Propanol CoA carboxylase الذي يحتاج إلى جزيئة ATP والبايوتين.
- ج- يتحول D- ميثيل مالونيل CoA إلى L- ميثيل مالونيل CoA بفعل إنزيم ميثيل مالونيل CoA راسيمييز Mathylmalonyl-CoA racemase.
- د- يتكون سكسنايل CoA من تحول L- ميثيل مالونيل CoA بفعل إنزيم ميثيل مالونيل CoA أيزوميريز Methylmalonyl-CoA isomerase وبوجود فيتامين B₁₂ مرافقاً إنزيمياً. ويتكوّن سكسنايل CoA الذي يعد أحد المركبات الوسيطة لدورة كربس يمكن ان يعاني عدة تحولات ليتكون الكلوكوز في نهاية المطاف.
- إن الأحماض الدهنية الحاوية على أعداد فردية من السلسلة الهيدروكاربونية (مثل C₁₅ أو C₁₇) يمكن أن تعطي في نهاية أكسدتها البروبيونيت الذي يمكن ان يدخل المسار أعلاه ليتكون في النهاية سكسنايل CoA.

ب- كما هو معلوم إن عملية البناء تحتاج إلى طاقة لذلك فإن عدد جزيئات ATP و NADH المستهلكة خلال مسار كلوكونيوجنزيس يمكن احتسابها كالاتي (الجدول 1-2):
 لبناء سكر الكلوكوز يحتاج إلى جزيئتين من البايروفيت لتكون عدد ذرات الكربون تساوي ستة:



الجدول(1-2): عدد جزيئات ATP و NADH المستهلكة في بناء جزيئة الكلوكوز.

الاستهلاك	نوعية التفاعل
2ATP	أ- بايروفيت إلى أوكزالوأسيتيت.
2 GTP (التي تعادل ~ 2ATP)	ب- أوكزالوأسيتيت إلى فوسفوإينول بايروفيت.
2ATP	ج- 3- فوسفوكلسيريت إلى 1,3- ثنائي فوسفوكلسيريت.
2NADH	د- 3,1- ثنائي فوسفوكلسيريت إلى كلسيرأديهايد 3-فوسفات.
6ATP + 2NADH	المجموع

من الجدول أعلاه يتبين بأن عملية توليد جزيئة الكلوكوز من البايروفيت تستهلك ست جزيئات ATP وجزيئتين NADH في حين أن معكوس العملية في مسار الكلايكوليسيس فإن تقويض الكلوكوز ينتج عنها جزيئتان من ATP وجزيئتان من NADH وبالتالي فإن عملية البناء لا تحدث إلا عند توفر الطاقة بكميات جيدة وان عملية البناء مستهلكة للطاقة أكثر من عملية إنتاجها عند بناء نفس المادة (مثل الكلوكوز).

دورة المادة الأساس Substrate cycle

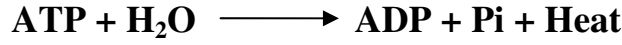
(و تسمى أيضاً دورة عديمة الفائدة Futile cycle)

1- تعريف الدورة:

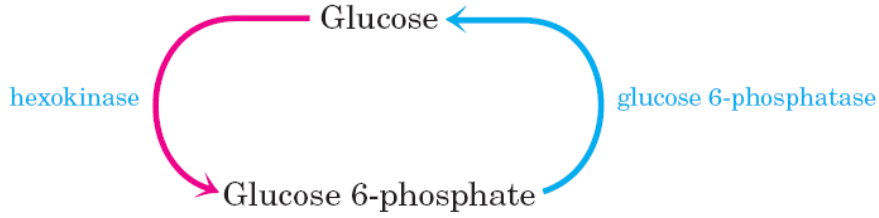
دورة مادة الأساس هي عبارة عن تفاعلات معينة تجري في بعض الحشرات الطائرة والطيور التي تحلق عالياً كالنسر ولا تحصل لدى الإنسان وتشمل أحد هذه التفاعلات مثلاً على تحول مادة A إلى مادة أخرى B ثم إمكانية رجوع المادة A من تحول المادة B وباستخدام إنزيمات معينة. إذ هي عبارة عن تفاعلات فسفرة وإزالة فسفرة تحدث باستخدام إنزيمات تتواجد في تفاعلات عدة لمسارات أيضية مختلفة (والتي سوف يتم ذكرها لاحقاً).

2- المعادلة العامة للدورة:

هناك عدة تفاعلات يمكن من خلالها أن تحدث هذه الدورة والتي ينتج من خلالها تحلل جزيئة ATP إلى ADP و Pi وكمية من الطاقة على شكل حرارة والتي تكون بالشكل الآتي:

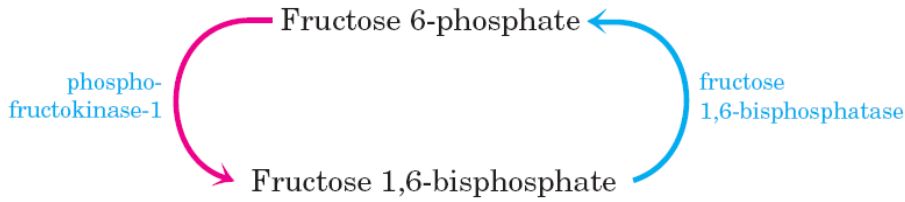


أ- تفاعل تحول الكلوكوز إلى كلوكوز 6- فوسفات بفعل إنزيم هيكسوكاينيز ثم يعاد تكون الكلوكوز بعد تحول كلوكوز 6- فوسفات إلى كلوكوز بواسطة إنزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز لاحظ الشكل الآتي:



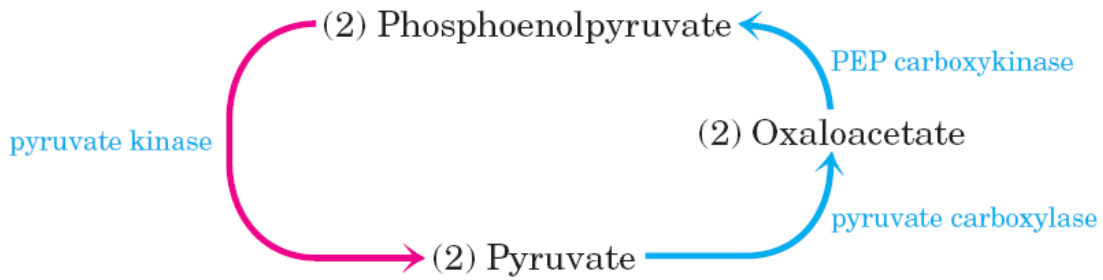
الشكل (2-39): تحول الكلوكوز إلى كلوكوز 6- فوسفات ثم رجوعه إلى الكلوكوز.

ب- تفاعل تحول فركتوز 1،6 - ثنائي الفوسفات إلى فركتوز 6- فوسفات بواسطة إنزيم فركتوز 1،6 - ثنائي الفوسفاتيز وتحول فركتوز 6- فوسفات إلى فركتوز 1،6 - ثنائي الفوسفات وبفعل إنزيم فوسفوفركتوكاينيز -1 لاحظ الشكل الآتي:



الشكل (2-40): تحول فركتوز 6 - فوسفات إلى فركتوز 1،6 - ثنائي الفوسفات ثم رجوعه إلى فركتوز 6- فوسفات.

ج- تفاعلات تحول البايروفيت إلى فوسفواينول بايروفيت باستخدام إنزيم بايروفيت كاينيز Pyruvate kinase ثم رجوعه إلى البايروفيت باستخدام إنزيمي البايروفيت كربوكسيليز Pyruvate carboxylase و الفوسفواينول بايروفيت كربوكسي كاينيز PEP carboxykinase كما في الشكل أدناه.



الشكل (2-41): تحول فوسفواينول بايروفيت إلى البايروفيت وبالعكس تحول البايروفيت إلى فوسفواينول بايروفيت.

تخزن الدهون في النباتات والحيوانات بكميات كبيرة وعلى هيئة دهون بسيطة ومتعادلة هي كلسيريدات ثلاثية Triglycerides (التي تسمى أيضاً ثلاثي أسيل الكلسيروول Triacylglycerols) والتي تعد مصدراً جيد للطاقة، إذ تعد من أحسن مصادر السرعات الحرارية في الأغذية على الإطلاق. وتعد الدهون الخزين الأساسي للطاقة في الخلايا، ففي حالة اخذ سرعات حرارية أكثر من حاجة الجسم عن طريق الغذاء فإنها تخزن على شكل دهن، إذ لا يتمكن الجسم من خزن أي نوع من الأغذية بكميات كبيرة عدا الدهون فمثلاً تتحول السكريات إلى كلايوجين لكن قابلية الجسم على خزن الكلايوجين تكون محدودة جداً فضلاً عن ذلك فإن الكلسيريدات الثلاثية تعد من المركبات المتعادلة وغير المائية وبالتالي فإن الطاقة التي تنتجها تكون عالية مقارنة بالكاربوهيدرات أو البروتينات.

هناك كميات من الدهون تخزن تحت الجلد وتسمى الأنسجة الدهنية أو قد تخزن حول عدد من الأجهزة الداخلية للجسم مثل الكليتين والقلب والرئتين والطحال ووظيفة هذه الدهون فضلاً عن أنها مخازن دهن فأنها أيضاً تحمي هذه الأجهزة من الصدمات والرضوض أو أي أذى خارجي. إن الدهن المخزون يستبدل وباستمرار بدهن جديد والقديم يمر إلى الكبد إذ تتم أكسدته.

ويمكن وضع بعض الفروق بين دهون الأنسجة (الدهون المفسفرة) والدهن المخزون لاحظ الجدول أدناه:

الجدول (1-3): الفروق بين دهون الأنسجة والدهن المخزون.

دهون الأنسجة	الدهن المخزون
1- يكون محددًا في الجسم.	1- غير محدد.
2- يتكون من الدهون المفسفرة	2- يتكون أساساً من الدهن المتعادل.
3- لا يستخدم في حالة الجوع.	3- يستخدم في حالة الجوع.
4- يحتوي على العناصر C,H,O,P,N.	4- يحتوي على عناصر C,H,O.
5- الرقم اليودي مرتفع (احتواؤه على نسبة عالية من الأواصر المزدوجة).	5- الرقم اليودي منخفض (احتواؤه على نسبة واطئة من الأواصر المزدوجة).

المسارات التقويضية والبنائية للدهون

يتضمن أيض الدهون المسارات التقويضية والبنائية الآتية:

1- تقويض ثلاثي أسيل الكلسيروول (الكلسيريدات الثلاثية).

2- البناء الحيوي لأجسام كيتون.

3- بناء الأحماض الدهنية.

- 4- تقويض الدهون المفسفرة.
- 5- بناء الكليسيريدات الثلاثية.
- 6- بناء الكليسيريدات المفسفرة (الدهون المفسفرة).
- 7- بناء الدهون الإسفنجية.
- 8- بناء الكوليستيرول.
- 9- تقويض الكوليستيرول وبناء الأحماض الصفراء.

تقويض ثلاثي أسيل الكليسيرول (الكليسيريدات الثلاثية)

1- تعريف العملية:

- عملية تحليل الدهون المخزونة أو القادمة عن طريق الغذاء بشكل ثلاثي أسيل الكليسيرول إلى كليسيرول والأحماض الدهنية بواسطة إنزيمات اللايباز Lipases وتتضمن مرحلتين الأولى يتم فيها تحلل الدهون والثانية عملية تقويض الأحماض الدهنية (أكسدة بيتا β -oxidation للأحماض الدهنية).
- 2- موقع العملية في الجسم: تتم في الأنسجة الدهنية وتنتقل الأحماض الدهنية بواسطة الألبومين إلى الكبد أو القلب أو الكلية أو العضلات أو الرئة أو الخصية أو الأنسجة الدهنية.
- 3- موقع العملية في الخلية: تتم مرحلة تحلل الدهون في الساييتوبلازم أما عملية تقويض الأحماض الدهنية (أكسدة بيتا) فتتم في المايتركوندريا.

4- المعادلة العامة:

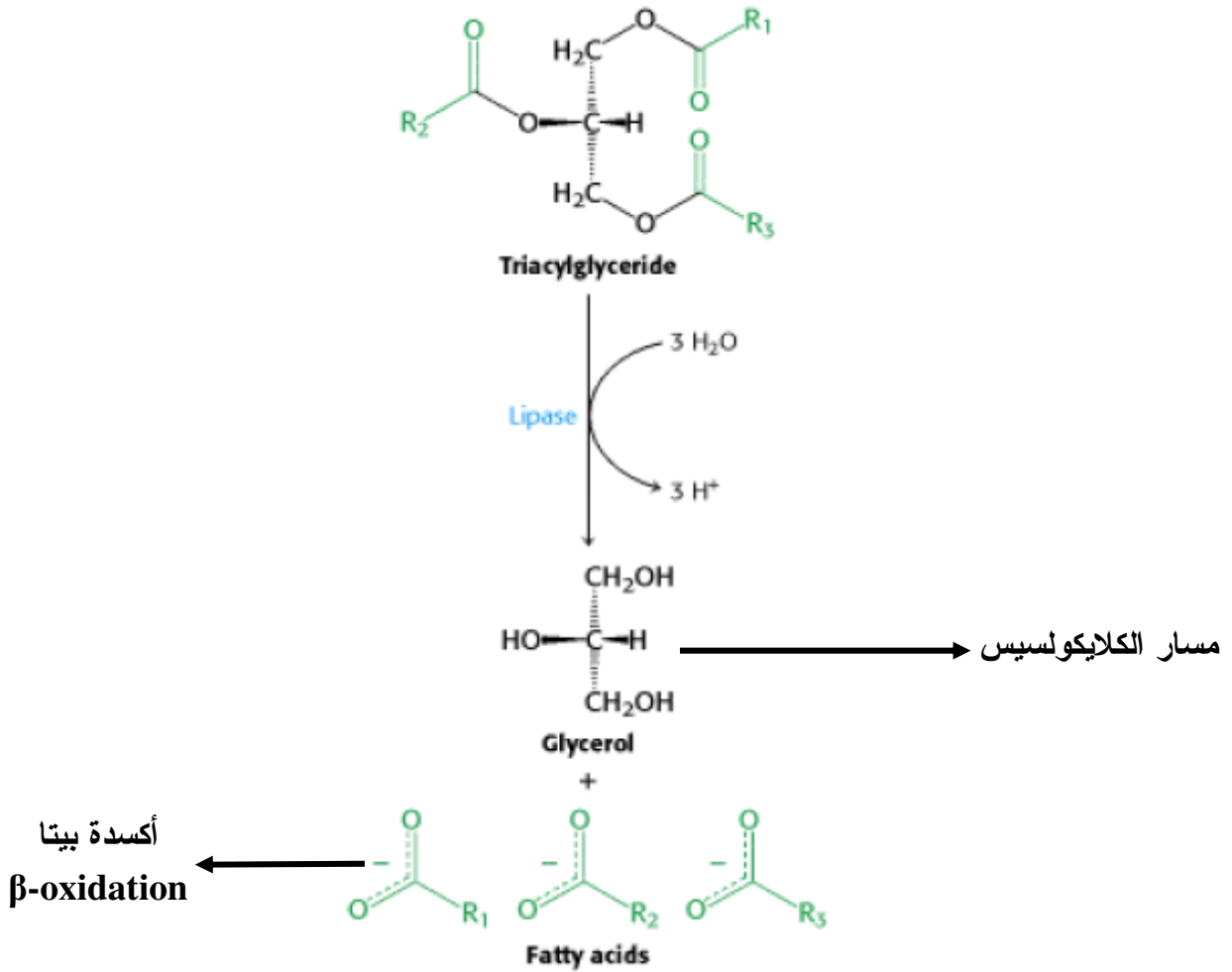


إن الكليسيرول الناتج يمكن أن يدخل إلى مسار الكلايكوليسيس بعد بعض التحويرات عليه أما الأحماض الدهنية فتنقل إلى المايتركوندريا ليتم تقويضها بعملية أكسدة بيتا .

5- الغاية من العملية:

- أ- استخدام جزيئة الكليسيرول الناتجة في بناء الكلوكوز عن طريق مسار كلوكونيوجنزيس أو تحولها إلى البايروفيت لإنتاج الطاقة.
- ب- إنتاج طاقة على شكل ATP .
- ج- إنتاج قوى مختزلة على شكل مرافقات إنزيمية NADH و FADH_2 .
- د- إنتاج أسيتايل مرافق الإنزيم A الذي يدخل في عدة مسارات أيضية.

6- مخطط العملية بشكل عام: لاحظ المعادلة الآتية:



7- الخطوات التفصيلية للعملية:

تتم عملية تقويض ثلاثي أسيل الكلسيروول بثلاث مراحل الأولى يتم فيها تحلل ثلاثي أسيل الكلسيروول (تحلل الدهون Lipolysis) إلى الكلسيروول والأحماض الدهنية وفي المرحلة الثانية يتم فيها تحول الكلسيروول الى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات والمرحلة الثالثة والأخيرة يتم فيها أكسدة الأحماض الدهنية (أكسدة بيتا) وفيما يأتي تفصيل لكل مرحلة من المراحل السابقة الذكر:

أ- تحلل الدهون Lipolysis

عملية تحلل الدهون تتم باستخدام إنزيمات اللايبيز Lipases كما في المعادلة أعلاه، والتي تنتشط بواسطة البروتين كابينيز المعتمد على cAMP أو الكلوكاكون وتنتبط بواسطة الأنسولين والتي سوف يأتي ذكرها لاحقاً.

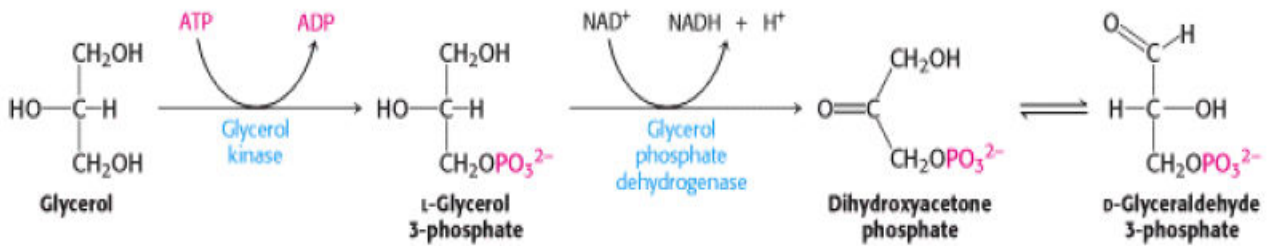
تعد هذه العملية أول خطوة في توليد الطاقة من المواد الدهنية وتحليلها إلى مكوناتها من الكليسيرول والأحماض الدهنية إذ تنتقل هذه المواد إلى الأنسجة الفعالة لتحرير الطاقة. تستطيع معظم الخلايا في الجسم بصورة عامة عدا خلايا الدماغ استخدام الأحماض الدهنية بالتبادل مع الكلوكوز.

ب- تحول الكليسيرول إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون

إن الكليسيرول الناتج عن عملية التحلل الدهني يتحول إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون بخطوتين وكما يأتي:

1- فسفرة الكليسيرول إلى كليسيرول 3- فوسفات بواسطة إنزيم كليسيرول كاينيز Glycerol kinase بوجود ATP.

2- أكسدة كليسيرول 3- فوسفات إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات وإنتاج جزيئة من NADH بفعل إنزيم كليسيرول فوسفات ديهيدروجيناز Glycerol phosphate dehydrogenase ثم يدخل ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات مسار الكلايكوليسيس بتحوله إلى كليسيرألديهيد 3- فوسفات ويستمر تحوله خلال المسار إلى البايروفيت أو قد يتحول (ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات Dihydroxyacetone phosphate) في الكبد إلى الكلوكوز بمسار الكلوكونيوجنزيس استناداً إلى حاجة الخلية كما في المعادلات أدناه:



ج- تقويض الأحماض الدهنية

إن المسار الرئيس لتقويض الأحماض الدهنية هو أكسدة بيتا β -oxidation الذي يعرف بأنه مسار تقويض يتم في الماييتوكوندريا لأكسدة الأحماض الدهنية إلى وحدات من الأسيتايل مرافق الإنزيم A والتي يمكن أن تتحول في مراحل لاحقة إلى طاقة أو تستخدم لبناء مركبات مختلفة (مثل الكوليستيرول وغيرها) استناداً إلى حاجة الجسم.

Biosynthesis of ketone bodies (Ketogenesis)

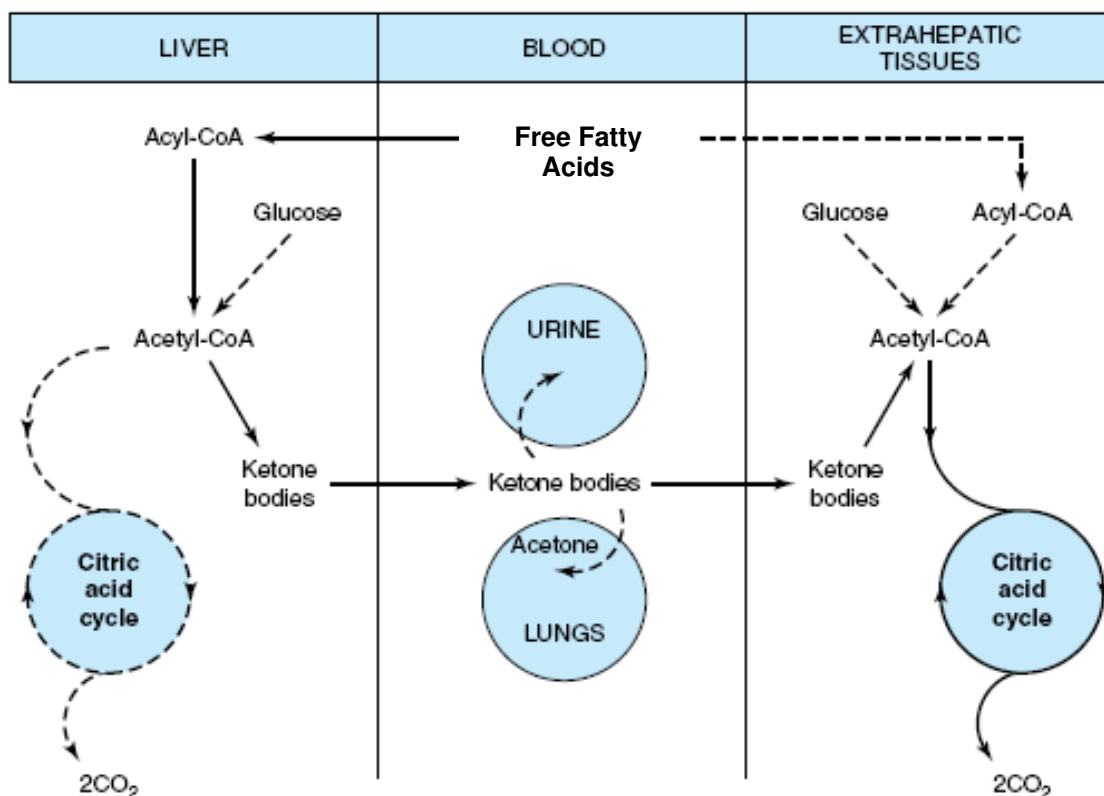
1- تعريف العملية

تعرف عملية الكيتوجنزيس بأنها عملية تكوين أجسام كيتون والتي تشمل ثلاثة مركبات هي: أسيتوأسيتيت وبيتا-هيدروكسي بيوتريت والأسيتون من الأسيتايل مرافق الإنزيم A .

2- موقع العملية في الجسم: الكبد.

3- موقع العملية في الخلية: المايكوندريا.

4- المخطط العام لعملية البناء واستخدام أجسام كيتون (الشكل 7-3):



الشكل (3-7): مخطط تكوين واستخدام و طرح أجسام كيتون.

5- الغاية من البناء:

تستخدم تقريباً 65% من أجسام كيتون مصدراً للطاقة في حالة الجوع المستمر أو الإصابة بداء السكر، إذ أن أجسام كيتون المتكونة في الكبد تنتقل عن طريق الدم إلى الأنسجة المحيطة بالدماغ والقلب والكلية والعضلات إذ يمكن أن يستفاد منها الجسم عن طريق أكسبتها بواسطة دورة كربس وإنتاج الطاقة.

6- الخطوات التفصيلية لعملية بناء أجسام كيتون:

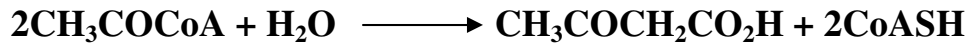
تأخذ خلايا الكبد مركب الأسيتايل CoA ليتم عملية بناء أجسام كيتون في التفاعلات الآتية (الشكل 3-8):

أ- تتكاثف جزيئتان من أسيتايل CoA ليتكون أسيتو أسيتايل CoA بفعل إنزيم الثايوليز Thiolase.

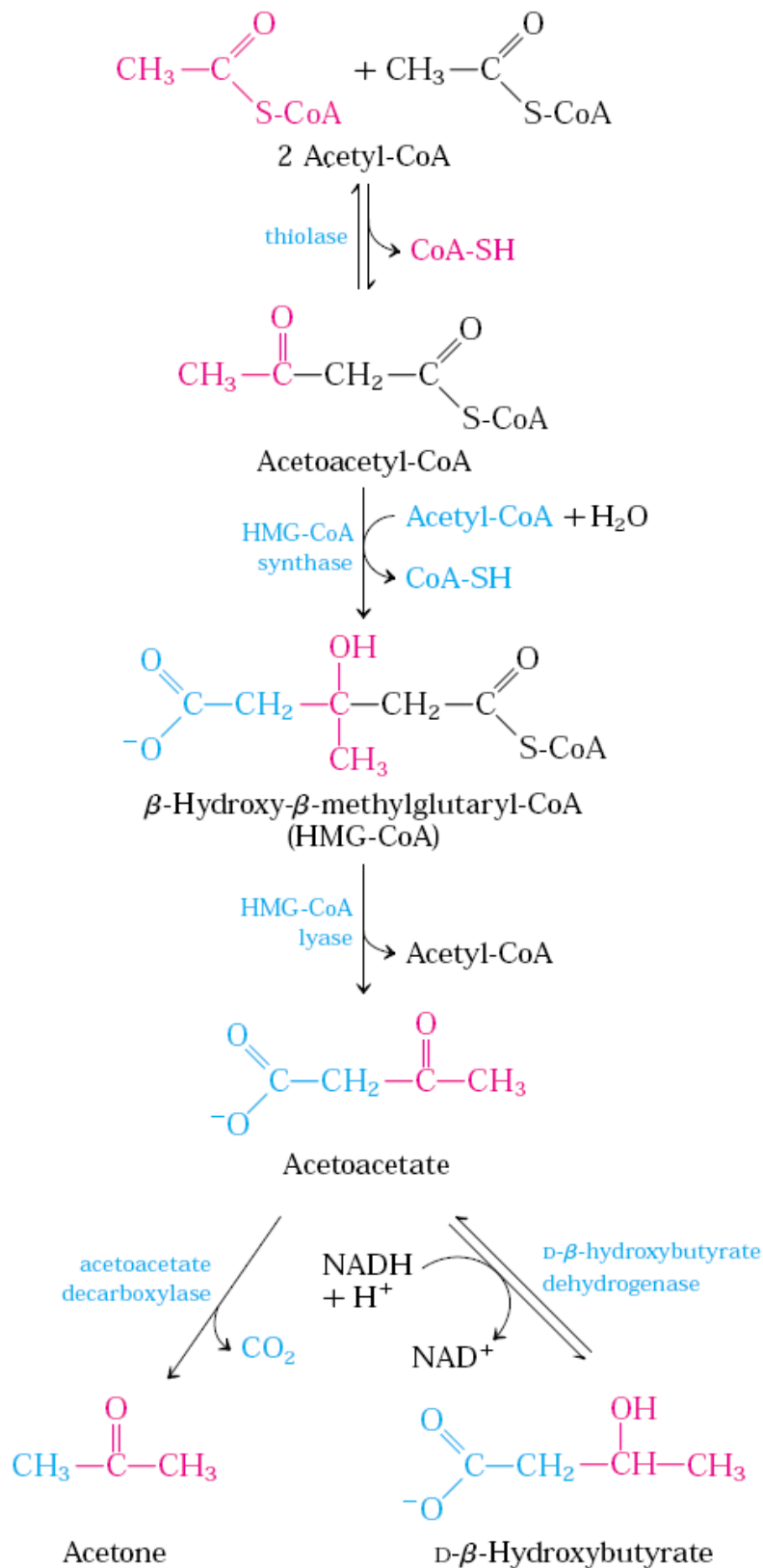
ب- تتكاثف جزيئة أخرى من الأسيتايل CoA مع أسيتوأسيتايل CoA بفعل إنزيم هيدروكسي مثيل كلوتاريل CoA سنثيز HMG-CoA synthase وبوجود الماء ليتكون 3- هيدروكسي 3- مثيل كلوتاريل CoA (HMG-CoA).

ج- تنتشر جزيئة HMG-CoA إلى أسيتو أسيتيت وأسيتايل CoA بواسطة إنزيم الانشطار HMG-CoA لايبز (HMG-CoA Cleavage enzyme (HMG-CoA lyase) ويمكن كتابة

المحصلة الكلية للتفاعلات السابقة كالآتي:



د- يختزل الأستيو أستيت إلى β - هيدروكسي بيوتريت بفعل إنزيم β - هيدروكسي بيوتريت ديهدروجيناز .
 β -Hydroxybutyrate dehydrogenase وبوجود NADH .
هـ- يمكن أيضاً لجزئة أستيو أستيت أن تفقد CO_2 بفعل إنزيم أستيو أستيت ديكاربوكسيلاز Acetoacetate
decarboxylase لتتحول إلى الأستون Acetone .



الشكل (3-8): عملية بناء أجسام كيتون.

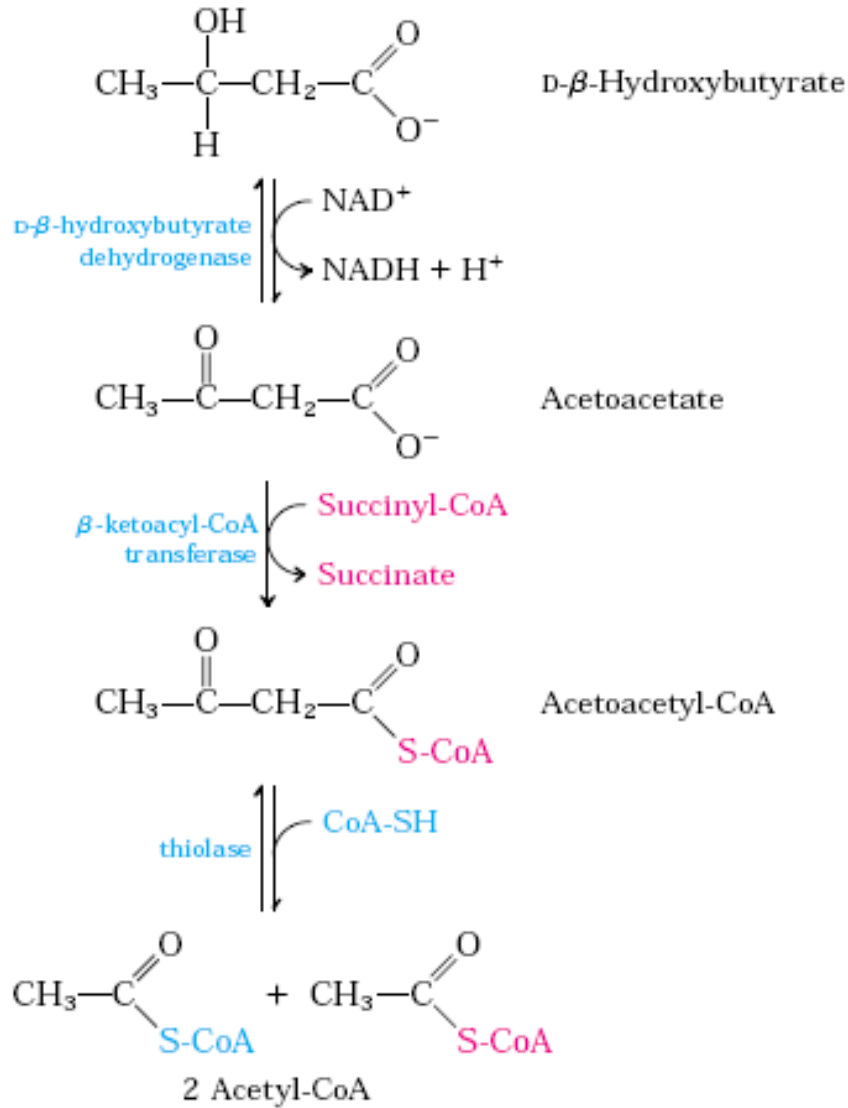
أما عند أكسدة أجسام كيتون فيمكن توضيح تفاعلات الأكسدة كالاتي (الشكل 3-9):

أ- يتحول بيتا - هيدروكسي بيوتاريت الى أسيٲوأستيت بفعل إنزيم بيتا- هيدروكسي بيوتاريت ديهيدروجينيز

β-Hydroxybutyrate dehydrogenase الذي يتكون من هذا التفاعل المرافق الإنزيمي NADH

ب- يتحول أسيتوأسيتيت إلى أسيتوأسيتايل CoA بفعل إنزيم بيتا-كيتو أسيل مرافق الانزيم A ترانسفيريز β -Ketoacyl CoA transferase وبوجود سكسنايل CoA التي تتحول إلى سكسنايت.

ج- إن أسيتوأسيتايل CoA يعاني انشطاراً لتتكون جزئتان من أسيتايل CoA بفعل إنزيم الثايوليز Thiolase وبوجود CoA. ومن ثم تدخل الجزئتان من أسيتايل CoA دورة حامض الستريك لإنتاج الطاقة. أن إنزيم الثايوليز متوفر في جميع أنسجة الجسم عدا الكبد(أي أن عملية الأكسدة لأجسام كيتون لا تتم في الكبد).



الشكل (9-3): أكسدة مركبات أجسام كيتون.

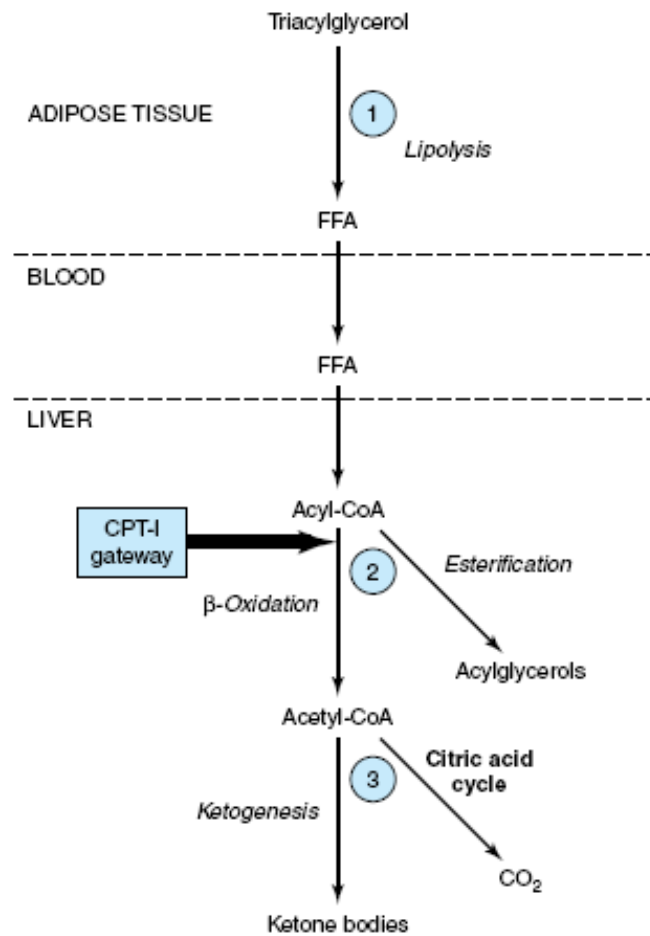
7- الوسائل التنظيمية لعملية بناء أجسام كيتون

هناك ثلاث وسائل تنظيمية تستخدم لتنظيم عملية كيتوجنزيس وهي:

1- إن حدوث حالة الكيتوزيس Ketosis تتم عند زيادة عالية للأحماض الدهنية الحرة والمتكونة، لذلك فإن العوامل التنظيمية لعملية البناء يجب أن تحصل من خلال توازن الأنسجة الدهنية Adipose tissues وتحلل الدهون فيها Lipolysis لاحظ الشكل (10-3).

2- بعد عملية دخول الأحماض الدهنية إلى الكبد فإنها: أما أن تعاني عملية أكسدة بيتا وتتحول إلى أجسام كيتون أو تعاني من عملية أسترة Esterification لتتحول إلى ثلاثي الكلسيرايد والدهون المفسفرة. وإن عمليات الأكسدة يتم تنظيمها باستخدام إنزيم كارنيتين ترانسفيراز I (CPT-I) والذي تقل فعاليته عند التغذية ويزداد نشاطه عند الجوع (وخاصة المجاعة Starvation) وهذا الإنزيم يمكن عدّه أيضاً من أحد الإنزيمات المنظمة لعملية أكسدة بيتا للأحماض الدهنية.

3- إن جزيئة أسيتايل CoA الناتجة من عملية أكسدة بيتا إما أن تتأكسد في دورة حامض الستريك أو تدخل في مسار بناء أجسام كيتون. وعند زيادة الأحماض الدهنية في الدم بكميات كبيرة تتحول إلى أجسام كيتون (بناء أجسام كيتون Ketogenesis) وقسم قليل منها يتأكسد في دورة حامض الستريك Citric acid cycle إلى CO_2 . لذلك فإن عملية دخول أسيتايل CoA إلى مسار بناء أجسام كيتون أو إلى دورة حامض الستريك تعد احد الوسائل التنظيمية بالاعتماد على كمية ATP التي يحتاجها الجسم. إذ بعملية أكسدة حامض البالميتيك تعطي 129 جزيئة ATP (كما ذكر سابقاً) بينما تعطي 24 جزيئة ATP عند أكسدة أسيتوأسيتيت و 27 جزيئة من ATP عند أكسدة 3- هيدروكسي بيوتاريت.



الشكل (10-3): تنظيم عملية بناء أجسام كيتون.

8- ملاحظات عامة عن عملية بناء أجسام كيتون:

أ- تزداد أجسام كيتون عند:

1- انخفاض كمية الكربوهيدرات المتناولة.

2- زيادة تناول الدهون بكميات كبيرة.

3- حالة الجوع الشديد.

4- الإصابة بداء السكر.

5- العوامل التي تؤدي إلى فقدان الكلوكوز عن طريق البول. مثل حالة تسمم بالفلوريزين Flourazine أو حالات السكري الكلوي (زيادة طرح السكر عن طريق البول).

ب- تتكون أجسام كيتون نتيجة الهدم المستمر للدهون ولا يستطيع الجسم تصريفها بنفس سرعة تكوينها ولهذا ترتفع نسبتها في الدم (وخاصة في داء السكر) وارتفاع نسبتها عن الحدود الطبيعية (الحدود الطبيعية 1.5-2 ملغم / 100 مل دم) تنتج حالة كيتونيميا Ketonemia وفي نفس الوقت تزداد حموضة الدم Ketoacidosis (Ketosis) (أي قيمة الأس الهيدروجيني تنخفض إلى أقل من 7.38) فضلاً عن أنها تخرج عن طريق البول فتسمى الحالة عندئذٍ Ketonurea والتي عند زيادتها بكميات عالية قد تؤدي إلى الغيبوبة نتيجة تثبيط مراكز المخ وفي بعض الحالات قد تصل إلى حالة الموت.

ج- إن بناء أجسام كيتون في الكبد تنتقل إلى الأنسجة الهادفة (مثل الأنسجة العضلية) لأداء وظيفتها الأساسية في إعطاء الطاقة اللازمة بعد أكسبتها وتحولها إلى مركبات قابلة للدخول في دورة حامض الستريك عن طريق السكسينيت أو الأسيثيل CoA المتكونة من الأكسدة لإنتاج الطاقة (الشكل 11-3).