جَـامعة
المَـنارة
MANARA UNIVERSITY

الكيمياء الحيوية 2

تحلل الغلوكوز Glycolysis

(Embden–Meyerhof–Parnas pathway)

الدكتورة

راما حسين ابراهيم

العام الدراسي 2023-2024

I. مفاهيم عامة حول الاستقلاب:

يقصد بالاستقلاب مجمل العمليات الكيميائية التي تقوم بها الخلية. يصف الاستقلاب العمليات الكيميائية الحيوية التي تتعرض لها الجزيئات البيولوجية في الجسم وتداخل هذه العمليات مع بعضها البعض، بالاضافة إلى التحولات الطاقية أثناء هذه العمليات.

- **بناءاً على ذلك، يمكن تقسيم العمليات الاستقلابية ضمن 3 زمر أساسية:**

1) **سبل بناء Anabolic pathways:** يقصد بها عمليات اصطناع الجزيئات الكيميائية الحيوية في الجسم. تحتاج هذه العمليات إلى طاقة، لذلك تعتبر ماصة للطاقة Endergonic.
2) **سبل هدم Catabolic pathways:** يقصد بها عمليات تحطم الجزيئات الكيميائية الحيوية. غالباً ماتتم هذه العمليات بتواسط تفاعلات أكسدة، وهي تفاعلات ناشرة للطاقة Exergonic.
3) **سبل مزدوجة Amphibolic pathways:** يقصد بها السبل التي تتصل فيها عمليات البناء مع عمليات الهدم. من أهم أمثلتها حلقة كريبس التي ستدرس لاحقاً.

- قد يحدث الخلل في العمليات الاستقلابية نتيجة لعوز بعض الأغذية (مثل الفيتامينات)، أو عوز بعض الأنزيمات المحفزة للتفاعلات الاستقلابية، أو الإفراز غير الطبيعي للهرمونات الناظمة لهذه التفاعلات، أو نتيجة التعرض لبعض الأدوية أو السموم.

II. استقلاب السكريات:

- يعد الغلوكوز مصدر الطاقة الأساسي تقريبا لكافة خلايا الجسم.
- يخضع الغلوكوز في الجسم للعمليات الاستقلابية التالية:

1) **تحلل الغلوكوز Glycolysis:** هي عملية استقلاب الغلوكوز إلى جزيئتي بيروفات بقصد الحصول على طاقة. يتابع البيروفات استقلابه إما هوائياً Aerobic metabolism من خلال تحوله إلى أسيتيل-كوأ Acetyl-CoA ثم دخوله في حلقة كريبس، أو لاهوائياً Anaerobic metabolism من خلال تحوله إلى لاكتات.
2) **اصطناع الغليكوجين Gycogen synthesis وتحلله Glycogenolysis:** هي عملية تحول الغلوكوز إلى جزيئات بوليميرية من الغليكوجين في العضلات الهيكلية والكبد، أو عملية تحلل الغليكوجين إلى غلوكوز لدى انخفاض مستوياته في الجسم.
3) **سبيل حلقة السكاكر الخماسية الفوسفاتية (حلقة البنتوز فوسفات) Pentose phosphate pathway:** التي تسمح بالحصول على سكاكر خماسية (أهمها الريبوز)، بالإضافة إلى طاقة على شكل مكافئات مرجعة NADPH (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate).

4) **استقلاب السكاكر الثلاثية الفوسفاتية Triose phosphate:** الذي يسمح بالحصول على الغليسرول الذي يدخل بتركيب الشحوم الثلاثية Triacylglycerols.

5) **حلقة كريبس Krebs cycle (حلقة حمض الليمون Citric acid cycle):** تسمح حلقة كريبس باستكمال استقلاب الغلوكوز من أجل الحصول على طاقة، وذلك من خلال أكسدة الأسيتيل-كوأ إلى جزيئتي ثاني أكسيد الكربون. تستخدم البيروفات والمركبات الوسطية لحلقة كريبس في اصطناع بعض الحموض الأمينية، كما أن الأسيتيل-كوأ يستخدم كطليعة لاصطناع الحموض الدسمة والكوليسترول.

6) **اصطناع الغلوكوز Gluconeogenesis:** هي عملية اصطناع الغلوكوز انطلاقاً من مركبات لاسكرية، مثل: اللاكتات، بعض الحموض الأمينية، والغليسرول.

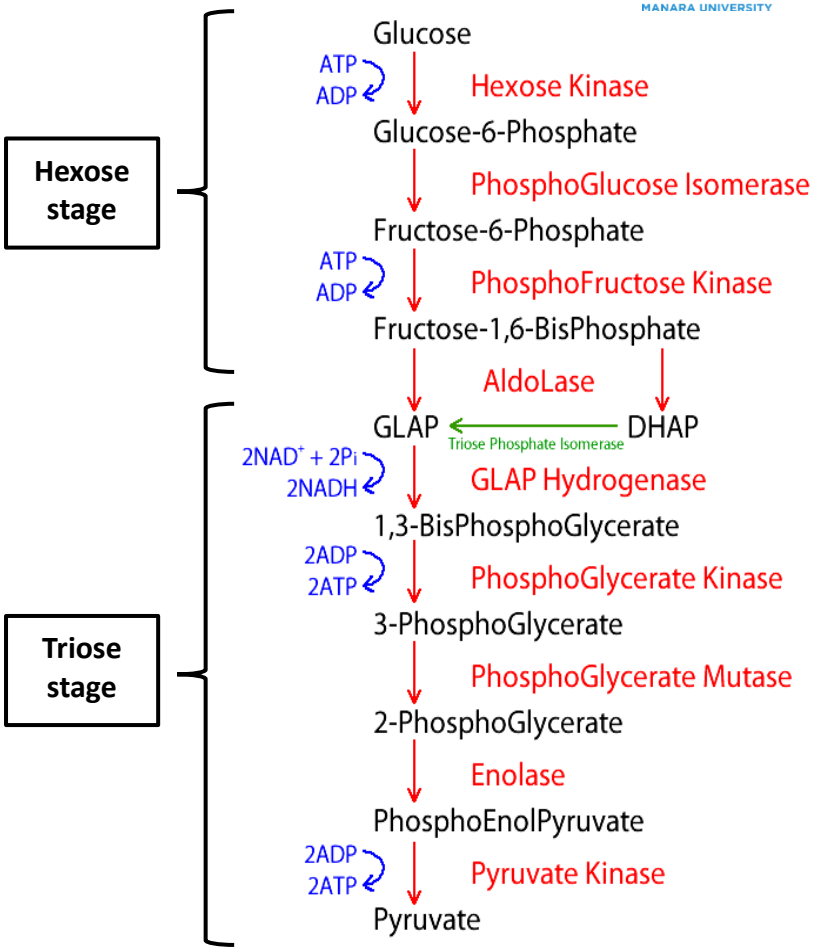
III. تحلل الغلوكوز Glycolysis (السبيل الكلاسيكي):

تشكل عملية تحلل الغلوكوز مصدر الطاقة الأساسي لدى الحيوانات، وتعرف بأنها سلسلة متتابعة من 10 تفاعلات أنزيمية يتم فيها هدم الغلوكوز إلى جزيئتي بيروفات.

تحدث عمليات تحلل الغلوكوز لدى جميع حقيقيات النوى والعديد من البكتريا، وتتوضع الأنزيمات المسؤولة عنها في السيتوبلاسما ولذلك تتم عملية تحلل الغلوكوز في السيتوبلاسما. تم الانتهاء من توصيف عملية تحلل السكر بشكل كامل في العقد 1940s وأطلق على سبيل تحلل السكر الكلاسيكي اسم **سبيل إيمبدين-مايرهوف-برناس (Embden–Meyerhof–Parnas pathway)** نسبة للعلماء الذين قاموا بدراسته وتوصيفه.

في الكائنات متعددة الخلايا، تحدث هذه العملية في جميع الخلايا المتمايزة، وتعتبر مصدر الطاقة الوحيد في بعض الأنسجة مثل شبكية العين وبعض أجزاء الدماغ. تهدف هذه العملية إلى الحصول على طاقة، حيث أن تحلل جزيئة غلوكوز واحدة إلى جزيئتي بيروفات تترافق مع تحول جزيئتي ADP إلى ATP وتحول جزيئتي NAD+ إلى NADH.

$$\text{Glucose} + 2\ \text{ADP} + 2\ \text{NAD}^{\oplus} + 2\ \text{P}_\text{i} \rightarrow 2\ \text{Pyruvate} + 2\ \text{ATP} + 2\ \text{NADH} + 2\ \text{H}^{\oplus} + 2\ \text{H}_2\text{O}$$



يظهر المخطط التالي التفاعلات العشرة لتحلل الغلوكوز، يمكن تقسيمها إلى مرحلتين: مرحلة السكر السداسي **Hexose stage** ومرحلة السكر الثلاثي **Triose stage**. حيث أنه انطلاقاً من المرحلة الرابعة يتم شطر الرابطة بين ذرتي الكربون رقم 3 و 4 للسكر السداسي مما يؤدي للحصول على جزيئتي سكر ثلاثي.

يتم في مرحلة السكر السداسي **استهلاك جزيئتي ATP (في المراحل 1 و 3)**، بينما يتم في مرحلة السكر الثلاثي **إنتاج 4 جزيئات ATP (اثنين في المرحلة 7 و اثنين في المرحلة 10)**، أي أنه بالمحصلة يتم إنتاج جزيئتي ATP أثناء تحلل جزيء واحد من الغلوكوز. تترافق المرحلة 6 أيضاً بإنتاج مكافئات مرجعة على شكل NADH (يتم إنتاج جزيئتي NADH في هذه المرحلة). وبإعتبار أن كل جزيئة NADH تكافئ 2.5 جزيئة ATP، فإن المرحلة 6 تعتبر المرحلة الأساسية لإنتاج الطاقة أثناء تحلل الغلوكوز.

ATP consumed per glucose:	2 (hexose stage)
ATP produced per glucose:	4 (triose stage)
Net ATP production per glucose:	2

1. التفاعلات الأنزيمية العشرة لتحلل الغلوكوز:

يبين الجدول التالي المراحل العشرة لتحلل الغلوكوز مع الأنزيم المسؤول عن تحفيز كل مرحلة من هذه المراحل:

TABLE 11.1 The reactions and enzymes of glycolysis

1. Glucose + ATP ⟶ Glucose 6-phosphate + ADP + $H^{\oplus}$	Hexokinase, glucokinase
2. Glucose 6-phosphate ⇌ Fructose 6-phosphate	Glucose-6-phosphate isomerase
3. Fructose 6-phosphate + ATP ⟶ Fructose 1,6-bisphosphate + ADP + $H^{\oplus}$	Phosphofructokinase-1
4. Fructose 1,6-bisphosphate ⇌ Dihydroxyacetone phosphate + Glyceraldehyde 3-phosphate	Aldolase
5. Dihydroxyacetone phosphate ⇌ Glyceraldehyde 3-phosphate	Triose phosphate isomerase
6. Glyceraldehyde 3-phosphate + $NAD^{\oplus}$ + P_i ⇌ 1,3-Bisphosphoglycerate + NADH + $H^{\oplus}$	Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
7. 1,3-Bisphosphoglycerate + ADP ⇌ 3-Phosphoglycerate + ATP	Phosphoglycerate kinase
8. 3-Phosphoglycerate ⇌ 2-Phosphoglycerate	Phosphoglycerate mutase
9. 2-Phosphoglycerate ⇌ Phosphoenolpyruvate + H_2O	Enolase
10. Phosphoenolpyruvate + ADP + $H^{\oplus}$ ⟶ Pyruvate + ATP	Pyruvate kinase

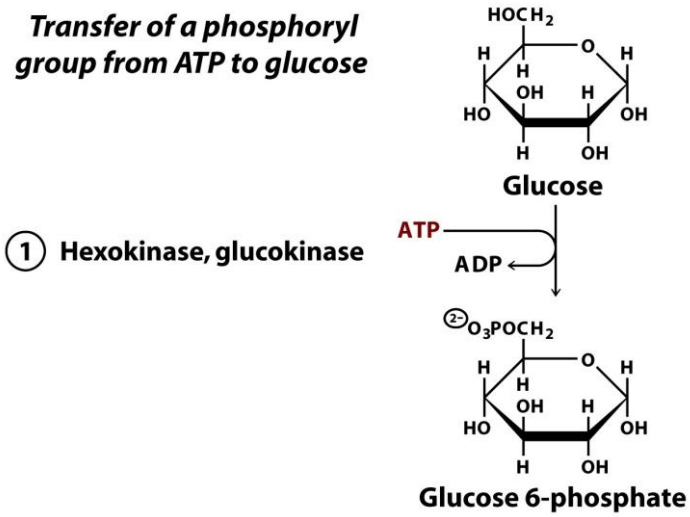
تجدر الإشارة إلى أنه باستثناء المراحل 1، 3، 10، فإن جميع مراحل تحلل الغلوكوز الأخرى عكوسة، أي بإمكان الأنزيمات المسؤولة عنها إنجاز هذه التفاعلات بالاتجاه العكسي أثناء عملية اصطناع الغلوكوز.

تعتبر المراحل 1، 3، 10 غير عكوسة نظراً لأن الأنزيمات المسؤولة عن إنجازها هي أنزيمات قابلة للتنظيم Regulated، وبالتالي يتم إستبدال هذه الأنزيمات بأنزيمات أخرى أثناء إنجاز التفاعلات بالاتجاه العكسي في عملية اصطناع الغلوكوز.

1.1. المرحلة 1 (أنزيم الهكسوكيناز Hexokinase):

بمجرد دخول الغلوكوز إلى الخلية، **يتم نقل مجموعة فوسفات من جزيئة ATP إلى ذرة الكربون رقم 6 من الغلوكوز لتشكيل الغلوكوز 6-فوسفات**. يتم هذا التفاعل بواسطة أنزيم الهكسوكيناز (تتم كل من المراحل 1، 3، 7، 10 بواسطة أنزيمات من نوع كيناز). كما ذكرنا سابقاً، يعتبر أنزيم الهكسوكيناز قابلاً

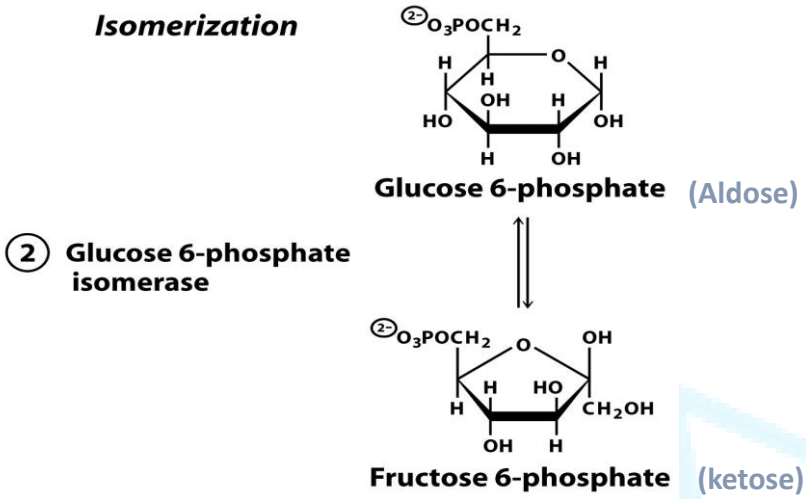
للتنظيم Regulated، حيث أنه يتثبط بواسطة ناتج التفاعل (الغلوكوز 6-فوسفات) مما يمنع حدوث التفاعل بالاتجاه العكسي.



تجدر الإشارة إلى أن الغلوكوز الحر يستطيع عبور غشاء الخلية عبر نواقل مغروسة في الغشاء، في حين أن الغلوكوز 6-فوسفات لايستطيع عبور غشاء الخلية. ولذلك تعتبر فسفرة الغلوكوز وتحويله إلى غلوكوز 6-فوسفات وسيلة لحجزه ضمن الخلية من أجل استخدامه إما لأغراض طاقية عبر متابعة تحلل الغلوكوز، أو لأغراض خلوية أخرى كتخزينه على شكل غليكوجين أو نشاء، أو لدخوله في حلقة السكاكر الخماسية أو استخدامه في اصطناع سكاكر سداسية أخرى وغيرها.

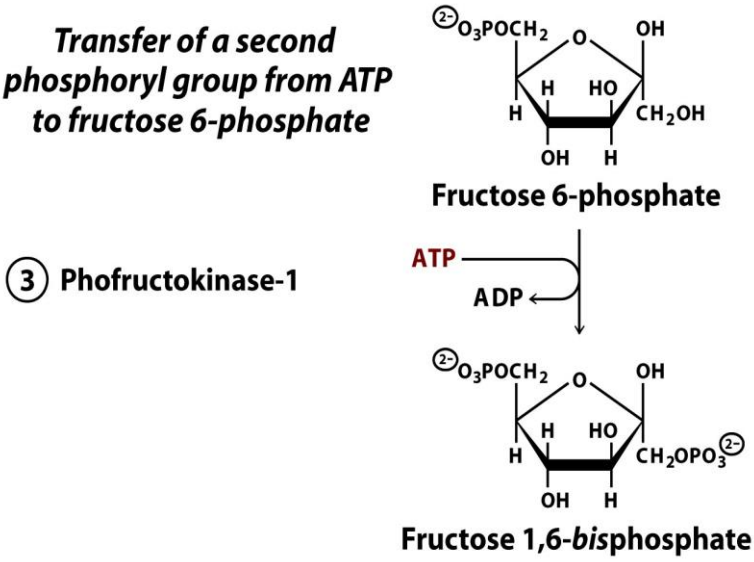
1.2. المرحلة 2 (أنزيم الغلوكوز 6-فوسفات إيزوميراز G6P isomerase):

يتم هذا التفاعل بواسطة أنزيم الغلوكوز 6-فوسفات إيزوميراز G6P isomerase الذي يقوم بتحويل **الغلوكوز 6-فوسفات (سكر ألدهيدي)، إلى الفركتوز 6-فوسفات (سكر كيتوني)**. تقوم أنزيمات الإيزوميراز بتحويل السكاكر الألدهيدية إلى السكاكر الكيتونية (أو بالعكس) التي تملك نفس التوضع الفراغي لجميع ذرات الكربون غير المتناظرة في جزيئة السكر. يعتبر هذا التفاعل عكوس أي أن أنزيم G6P isomerase يستطيع إنجاز التفاعل بالاتجاهين.



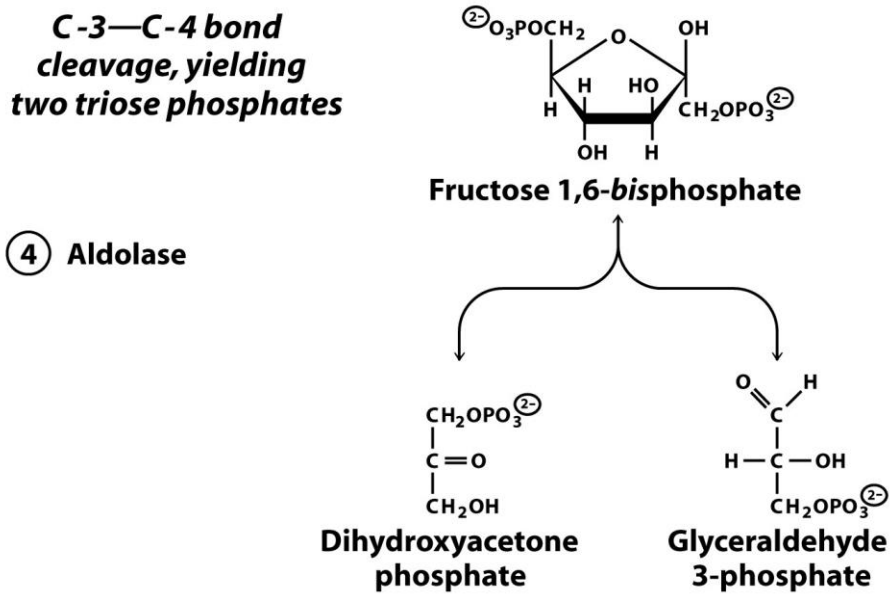
1.3. المرحلة 3 (أنزيم الفوسفوفركتوكيناز-1 Phosphofructokinase-1):

يتم هذا التفاعل بواسطة أنزيم الفوسفوفركتوكيناز-1 (PFK-1) الذي يقوم **بنقل مجموعة فوسفات من جزيئة ATP إلى ذرة الكربون رقم 1 من الفركتوز 6-فوسفات مشكلاً الفركتوز 1،6-ثنائي الفوسفات.** يعتبر هذا التفاعل غير عكوس استقلابياً، ممايشير إلى كون أنزيم PFK-1 قابلاً للتنظيم. تشير الدراسات إلى أنه يتم تنظيم أنزيم PFK-1 بشكل تفارغي Allosteric من قبل AMP و السيترات Citrate لدى الثديات. تسمح عملية تنظيم فعالية PFK-1 بتوجيه السبل الإستقلابية إما باتجاه تحلل الغلوكوز، أو بالاتجاه العكسي أي باتجاه اصطناع الغلوكوز (وذلك حسب حاجة الخلية)، وذلك من خلال عمليات تنشيط فعالية هذا الأنزيم أو تثبيطه كما سنرى لاحقاً.



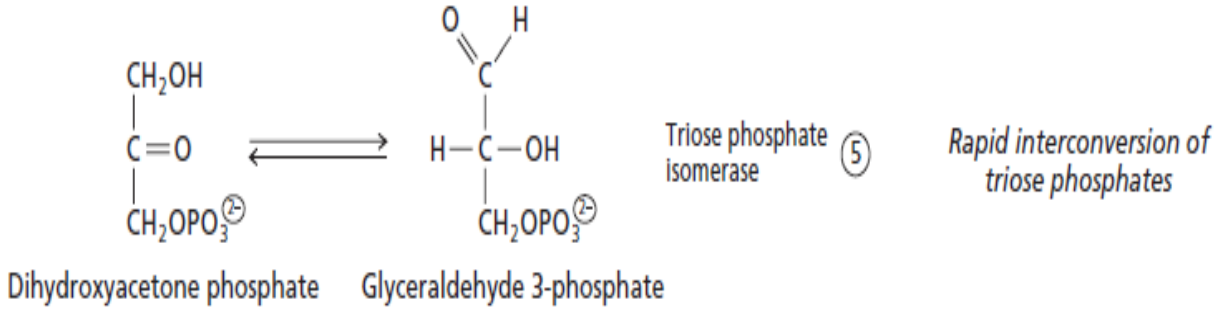
1.4. المرحلة 4 (أنزيم الفركتوز 1،6 ثنائي الفوسفات ألدولاز Aldolase):

تسمح المراحل الثلاثة السابقة بتهيئة الغلوكوز (وهو سكر سداسي) للإنشطار إلى سكرين ثلاثيين بشكل مشتقات فوسفاتية هما الغليسرألدهيد 3-فوسفات Glyceraldehyde 3-phosphate وثنائي هيدروكسي الأسيتون فوسفات Dihydroxyacetone phosphate. يتم **تفاعل شطر الفركتوز 1،6 ثنائي الفوسفات المتشكل في المرحلة السابقة بواسطة أنزيم الألدولاز Aldolase**، حيث أن ذرات الكربون 1 و 2 و 3 ستقوم بتشكيل الغليسر ألدهيد 3-فوسفات، في حين أن ذرات الكربون 4 و 5 و 6 ستقوم بتشكيل ثنائي هيدروكسي الأسيتون فوسفات. يعتبر القص الألدولي من أهم الآليات التي تسمح بشطر الرابطة بين ذرتي كربون C-C أو تشكيلها لدى إجراء التفاعل في الاتجاه العكسي.

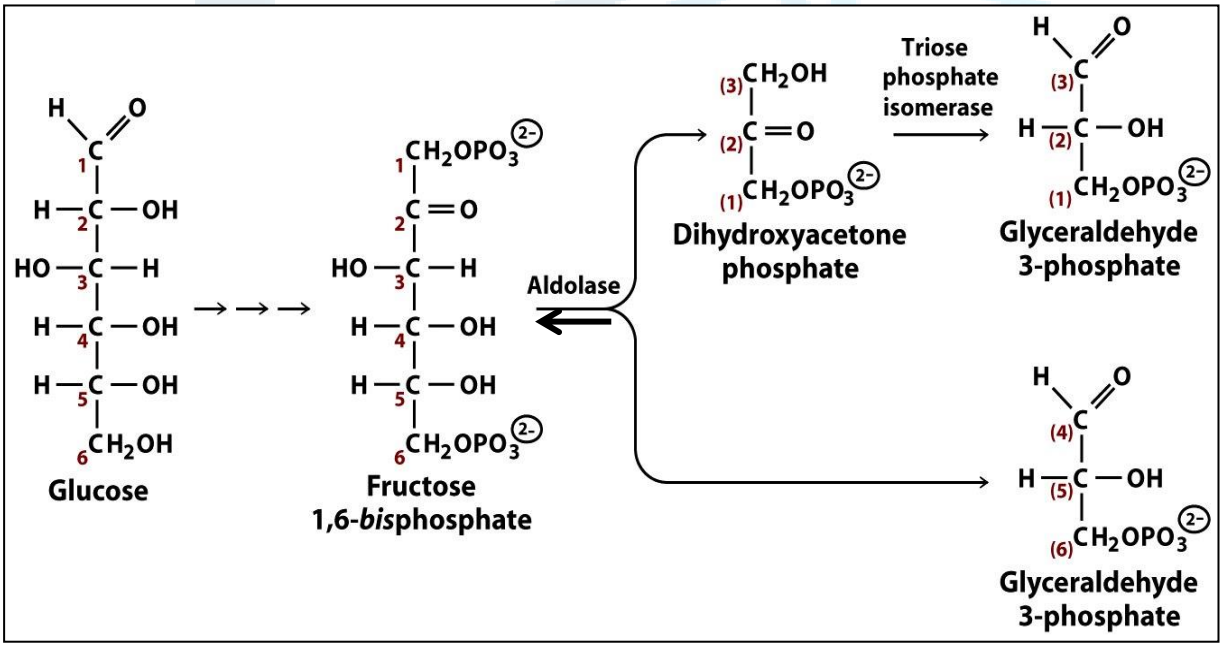


1.5. المرحلة 5 (أنزيم التريوز فوسفات أيزوميراز Triose phosphate isomerase):

من بين السكرين الثُلاثيين المتشكلين في المرحلة السابقة، فإن الغليسرألدهيد 3-فوسفات هو الوحيد القادر على الدخول في المراحل اللاحقة من تحلل الغلوكوز. ولذلك يتم في هذه المرحلة **تحويل ثنائي هيدروكسي الأسيتون فوسفات إلى الألدوز الموافق، أي الغليسرألدهيد 3-فوسفات**، بواسطة أنزيم التريوزفوسفات أيزوميراز Triose phosphate isomerase. يعتبر هذا التفاعل عكوس، أي يستطيع نفس الانزيم القيام بالتفاعل العكسي أثناء عملية اصطناع الغلوكوز.



فيما يلي ملخص المراحل من 1 إلى 5:

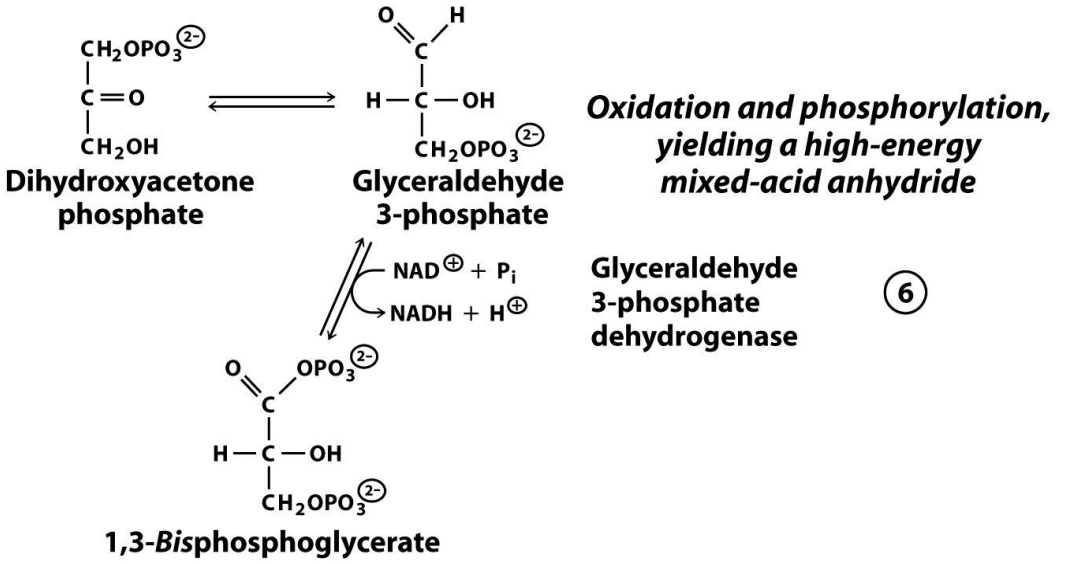


1.6. المرحلة 6 (أنزيم الغليسرألدهيد 3-فوسفات ديهيدروجيناز Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase):

يتم في هذه المرحلة أكسدة الغليسرألدهيد 3-فوسفات إلى 3.1-ثنائي فوسفوغليسرات 1.3bisphosphoglycerate بواسطة أنزيم أكسدة من نوع نازع للهيدروجين يدعى الغليسرألدهيد 3-فوسفات ديهيدروجيناز Glyceraldehyde –phosphate dehydrogenase، مترافقاً مع إرجاع +NAD إلى NADH. تؤدي عملية الاكسدة هذه إلى تحول الزمرة الألدهيدية للغليسرألدهيد إلى زمرة كربوكسيلية، مترافقاً مع إضافة مجموعة فوسفات إلى المجموعة الكربوكسيلية (أي على ذرة الكربون رقم

1)، مما يؤدي إلى **تشكل رابطة عالية الطاقة** تدعى الرابطة الحمضية المختلطة المتشكلة نتيجة نزع جزيئة ماء Mixed-acid anhydride linkage.

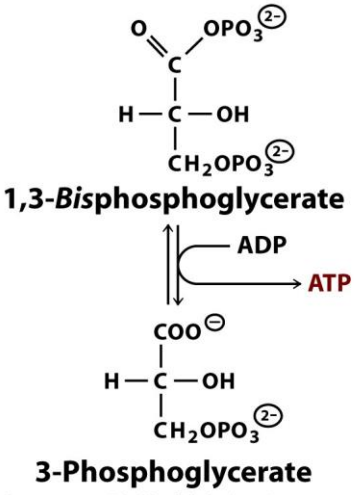
إن عملية أكسدة الزمرة الألدهيدية إلى حمضية تترافق مع تحرر طاقة عالية جداً يتم اختزان جزء منها ضمن الرابطة عالية الطاقة المتشكلة بين الزمرة الحمضية والفوسفات، والجزء الآخر يُختزن على شكل مكافئات مرجعة من نوع NADH. ونظراً لأن كل جزيئة NADH تُكافئ 2.5 جزيئة ATP، **تعتبر المرحلة 6 من تحلل الغلوكوز المرحلة الأساسية المنتجة للطاقة في هذا السبيل Main energy-producing step.**



1.7. المرحلة 7 (أنزيم فوسفوغليسرات كيناز Phosphoglycerate kinase):

يتم في هذه المرحلة **قص الرابطة عالية الطاقة في 3.1- ثنائي فوسفوغليسرات، ونقل مجموعة الفوسفات إلى جزيئة ADP مما يؤدي إلى تشكل جزيئة ATP ومركب 3-فوسفوغليسرات**. يدعى هذا الأنزيم كيناز نظراً لكونه قادر على إنجاز التفاعل بالاتجاه العكسي أيضاً، أي يقوم بأخذ مجموعة فوسفات من ATP وإضافتها على 3-فوسفوغليسرات.

تعتبر المرحلة 7 أول مرحلة منتجة لل ATP أثناء تحلل الغلوكوز.



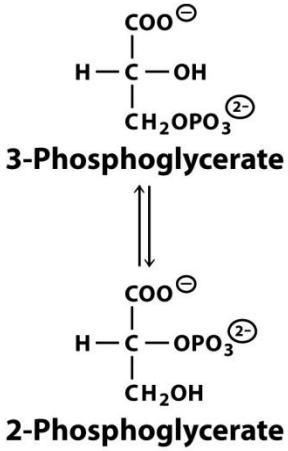
تكون محصلة التفاعلين 6 و 7 هي عبارة عن أكسدة الغليسرألدهيد 3-فوسفات (مركب ألدهيدي) إلى 3-فوسفوغليسرات (مركب حمضي)، مترافقاً مع تشكل ATP و NADH.

$$\text{Glyceraldehyde 3-phosphate} + NAD^{\oplus} \longrightarrow \text{1,3-}\textit{Bis}\text{phosphoglycerate} + NADH + H^{\oplus}$$
$$\text{1,3-}\textit{Bis}\text{phosphoglycerate} + ADP \longrightarrow \text{3-Phosphoglycerate} + ATP$$

$$\text{Glyceraldehyde 3-phosphate} + NAD^{\oplus} + P_i + ADP \longrightarrow \text{3-Phosphoglycerate} + NADH + H^{\oplus} + ATP$$

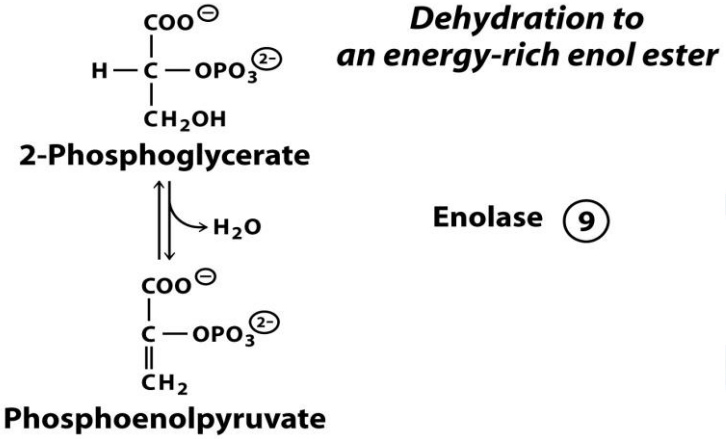
1.8. المرحلة 8 (أنزيم فوسفوغليسرات موتاز Phosphoglycerate mutase):

يتم في هذه **المرحلة تحويل 3-فوسفوغليسرات إلى مماكبه 2-فوسفوغليسرات**. يتم هذا التفاعل بواسطة أنزيم من نوع موتاز Mutase، وهي أنزيمات مماكبة Isomerases تقوم بنقل زمرة وظيفية (غالباً الفوسفات) من مكان إلى آخر في الركازة ذاتها. يستطيع هذا الأنزيم تحفيز التفاعل بالاتجاهين المباشر والعكسي (تفاعل عكوس).



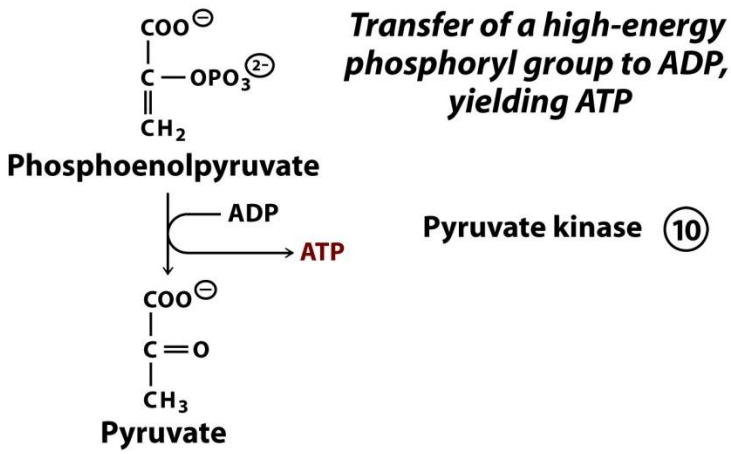
1.9. المرحلة 9 (أنزيم إينولاز Enolase):

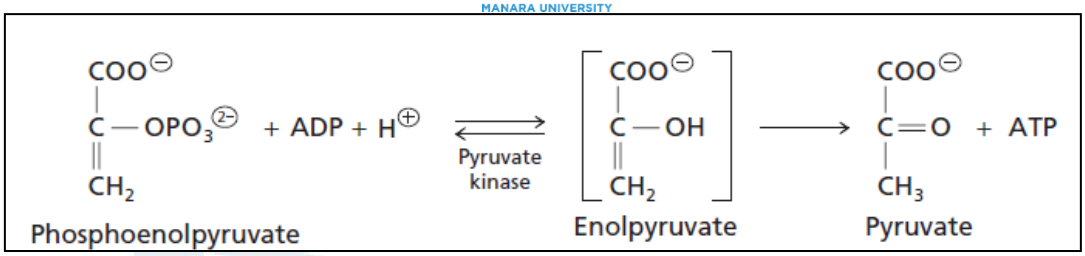
يتم في هذه المرحلة **نزع جزيئة ماء من 2-فوسفوغليسرات (من ذرتي الكربون 2 و 3) وتحويله إلى فوسفوإينول بيروفات Phosphoenol pyruvate**. يتم هذا التفاعل بواسطة أنزيم الإينولاز Enolase (يدعى أيضاً 2-فوسفوغليسرات ديهايدراتاز 2-phosphoglycerate dehydratase) الذي يستطيع أن يقوم بالتفاعل بالاتجاه العكسي أيضاً (أي ضم جزيئة ماء إلى فوسفوإينول بيروفات).



1.10.المرحلة 10 (أنزيم البيروفات كيناز Pyruvate kinase):

يملك فوسفوإينول البيروفات المتشكل في المرحلة السابقة قابلية عالية لمنح مجموعة الفوسفات المرتبطة به نظراً لأن هذه الفوسفات تقوم بحجز البيروفات بالشكل الإينولي غير الثابت (يميل فوسفوإينول البيروفات بشدة إلى خسارة زمرة الفوسفات والعودة إلى شكل البيروفات الثابت). يتم إذاً في هذه المرحلة **نقل مجموعة الفوسفات من فوسفوإينول البيروفات إلى ADP للحصول على بيروفات وATP بواسطة أنزيم بيروفات كيناز Pyruvate kinase**. تعتبر هذه المرحلة، **المرحلة الثانية المنتجة للATP في سبيل تحلل الغلوكوز، كما تعتبر التفاعل الثالث القابل للتنظيم في هذا السبيل، أي أنه تفاعل غير عكوس استقلابياً.**

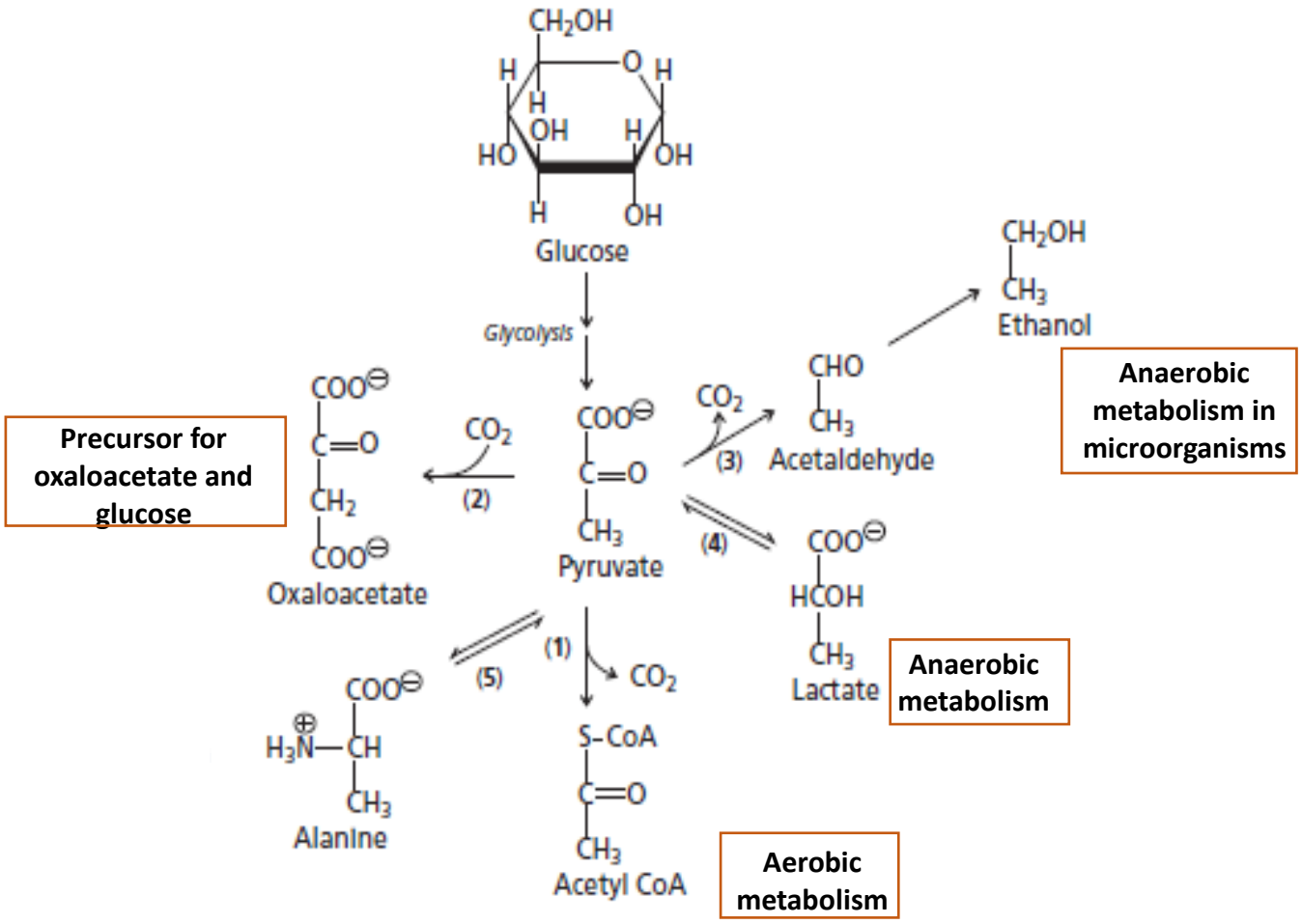




2. مصير البيروفات في الجسم Pyruvate fates in the body:

يمكن أن تستقلب البيروفات المتشكلة من تحلل الغلوكوز بخمس طرق مختلفة:

1. **الاستقلابي الهوائي Aerobic metabolism** : ضمن شروط الاستقلاب الهوائي، يتم أكسدة البيروفات إلى مجموعة أسيتيل تدخل بتركيب **الأسيتيل-كوأ**، الذي يدخل في حلقة كريبس من أجل استكمال عملية أكسدته ضمن الميتوكوندريا، كماسنرى لاحقاً.
2. **الاستقلاب اللاهوائي Anaerobic metabolism:** في شروط الاستقلاب اللاهوائي (مثلاً في حال غياب الاوكسجين)، يتم إرجاع البيروفات إلى **لاكتات**. يشاهد هذا الاستقلاب في كريات الدم الحمراء التي لاتستطيع استقلاب الغلوكوز هوائياً نظراً لعدم احتوائها على ميتوكوندريا، وفي العضلات الهيكلية أثناء ممارسة الرياضة الشديدة، وفي أنواع أخرى من الخلايا.
3. **يمكن ان يتحول البيروفات إلى أوكسالوأسيتات Oxaloacetate** الذي يعتبر طليعة لاصطناع الحمض الأميني الأسبرتات Aspartate، أو طليعة لإعادة اصطناع الغلوكوز.
4. **يشاهد في بعض الأحياء الدقيقة Microorganisms استقلاب لاهوائي للغلوكوز إلى إيتانول**، يتمثل بعملية إرجاع البيروفات المتشكلة من تحلل الغلوكوز إلى إيتانول.
5. **يمكن للبيروفات أن يتحول إلى الحمض الأميني** ألانين Alanine لدى جميع الأحياء.



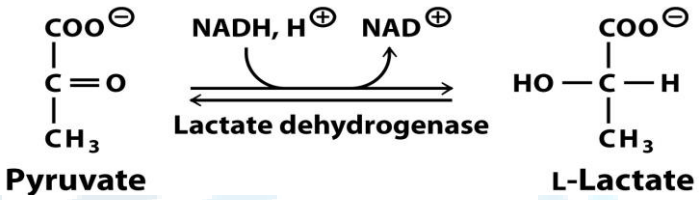
سنتطرق سريعاً إلى عمليات الاستقلاب اللاهوائي للبيروفات إلى لاكتات أو إيتانول، في حين سيتم لاحقاً دراسة عمليات الاستقلاب الهوائي للبيروفات، وتحولها إلى أوكسالوأسيتات وألانين بالتفصيل.

أثناء عملية تحلل الغلوكوز، يتم في المرحلة 6 منه إرجاع التميم الانزيمي +NAD إلى NADH أثناء عملية أكسدة الغليسرألدهيد 3-فوسفات. من أجل استمرار عمليات تحلل الغلوكوز في الخلية، لابد من إعادة أكسدة NADH إلى +NAD من أجل توفير كميات كافية منه لإتمام المرحلة 6. في ظروف الاستقلاب الهوائي، يتم أكسدة NADH ضمن الميتوكوندريا بوجود الأوكسجين ضمن مايسمى بالسلسلة التنفسية Respiratory chain (وتسمى أيضاً بسلسلة نقل الالكترونات Electron transport chain). في ظروف الاستقلاب اللاهوائي (عدم وجود أوكسجين كافي أو عدم وجود ميتوكوندريا في الخلية)، تلجأ الخلية إلى إرجاع البيروفات إلى لاكتات أو إيتانول من أجل أكسدة التميم الانزيمي NADH إلى +NAD بشكل مرافق لعملية الإرجاع.

A. الاستقلاب اللاهوائي للبيروفات إلى لاكتات: Anaerobic conversion of pyruvate to lactate

يشاهد هذا السبيل لدى الثديات والبكتريا اللاهوائية، حيث يتم إرجاع البيروفات إلى لاكتات بواسطة أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز Lactate dehydrogenase الذي يستطيع أيضاً القيام بالتفاعل العكسي (أي أكسدة اللاكتات إلى بيروفات).

كما ذكرنا سابقاً، يعتبر هذا التفاعل وسيلة لإعادة تشكيل NAD+ انطلاقاً من NADH في الشروط اللاهوائية، حيث أن أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز يعتبر أنزيم أكسدة-إرجاع يستخدم NAD+/NADH كتميم أنزيمي لإنجاز التفاعل.



يعد الاستقلاب اللاهوائي للغلوكوز إلى لاكتات أساسياً لتوليد الطاقة في الأنسجة التي تعتمد على الغلوكوز كمصدر وحيد للطاقة والتي لاتستطيع إعادة أكسدة NADH إلى NAD+ بشكل هوائي عبر السلسلة التنفسية. أحد أهم أمثلة الأنسجة التي تستقلب الغلوكوز لاهوائيا: الأنسجة التي لايصلها وارد كاف من الأكسجين مثل العضلات الهيكيلية أثناء ممارسة التمارين الرياضية القاسية، قرنية العين وغيرها، أو الأنسجة المعتمدة فقط على تحلل الغلوكوز للحصول على طاقة Obligatory glycolytic tissues مثل نخاع الكلية وبعض أجزاء الدماغ.

يعطى مجمل تفاعل الاستقلاب اللاهوائي للغلوكوز إلى لاكتات كمايلي:

$$\text{Glucose} + 2\,P_i^{2-} + 2\,ADP^{3-} \longrightarrow 2\,Lactate^{-} + 2\,ATP^{4-} + 2\,H_2O$$

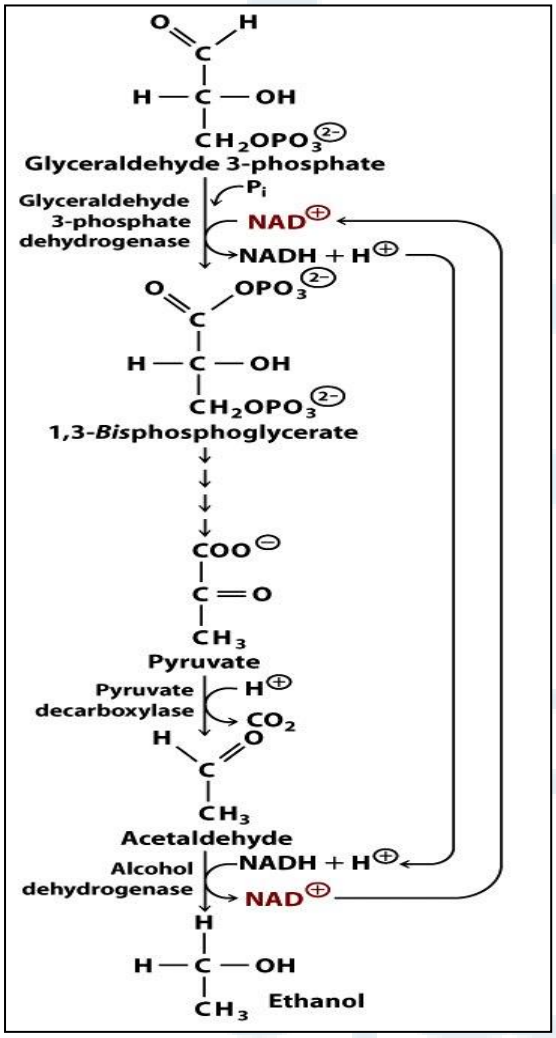
B. الاستقلاب اللاهوائي للبيروفات إلى إيتانول Anaerobic conversion of pyruvate to ethanol:

تستطيع العديد من البكتريا وبعض حقيقيات النوى أن تعيش في غياب الاوكسجين. من اجل الحصول على طاقة، تستطيع أن تستقلب الغلوكوز لاهوائياً، حيث يتم تحويل البيروفات إلى العديد من المركبات التي تطرح لخارج الخلية مثل الإيتانول. يتم إرجاع البيروفات إلى إيتانول عبر مرحلتين:

- ✓ **في المرحلة الاولى** يتم نزع كربوكسيل من البيروفات وتحويله إلى أسيت ألدهيد Acetaldehyde بواسطة أنزيم البيروفات ديكاربوكسيلاز Pyruvate decarboxylase.

✓ **في المرحلة الثانية** يتم إرجاع الأسيت ألدهيد إلى إيتانول بواسطة أنزيم الكحول ديهيدروجيناز Alcohol dehydrogenase، مترافقاً مع أكسدة NADH إلى +NAD.

$$\text{Glucose} + 2\,P_i^{2-} + 2\,ADP^{3-} + 2\,H^{+} \longrightarrow 2\,\text{Ethanol} + 2\,CO_2 + 2\,ATP^{4-} + 2\,H_2O$$



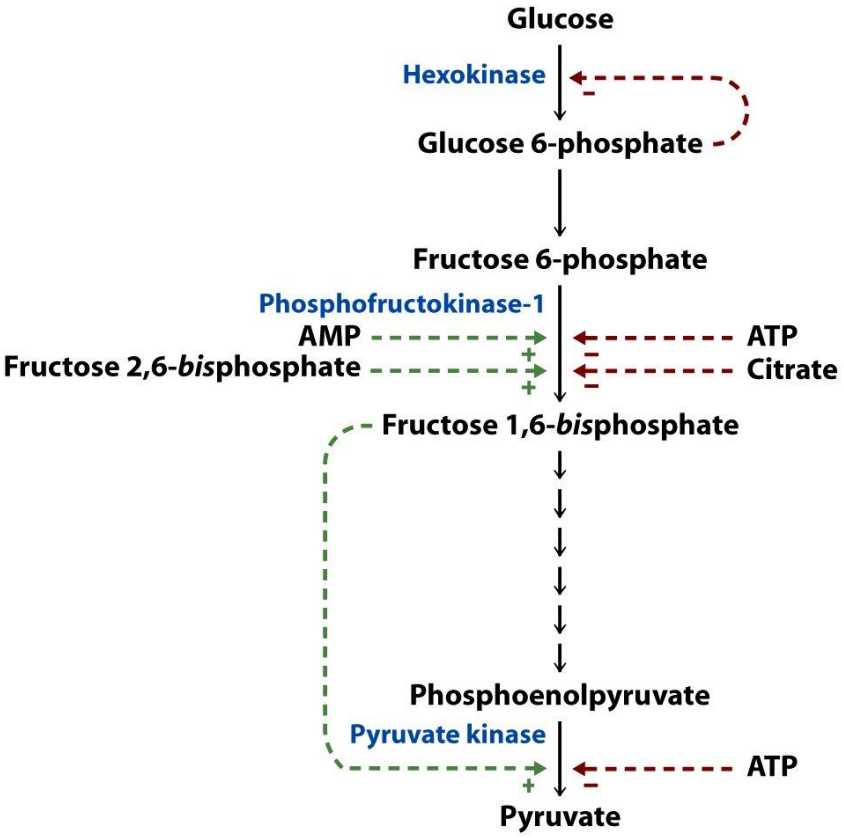
بشكل مشابه لإرجاع البيروفات إلى لاكتات، يستخدم إرجاع البيروفات إلى إيتانول كوسيلة لاعادة توليد +NAD لدى بعض الأحياء في ظل غياب الأوكسجين.

يتم الاستفادة من هذا التفاعل في مجال الصناعة الغذائية، حيث تستخدم الخمائر Yeasts التي تستطيع القيام بهذا التفاعل في مجال صناعة الخبز والبيرة (يساهم غاز CO2 المنطلق أثناء هذا التفاعل في زيادة حجم العجين، كما يؤدي إلى تشكل رغوة على سطح البيرة).

3. تنظيم عملية تحلل الغلوكوز Regulation of glycolysis:

كما في باقي السبل الاستقلابية، يتم تنظيم سبيل تحلل الغلوكوز بما يتناسب مع الاحتياجات الطاقية للخلية. حيث يتم تنشيط عملية تحلل الغلوكوز عند الحاجة إلى طاقة على شكل ATP لبعض العمليات الحيوية مثل عملية تقلص العضلات، في حين يتم تثبيطه لدى تناقص الوارد من الغلوكوز.

يوضح المخطط التالي آلية تنظيم عملية تحلل السكر:



تعد المراحل 1 و 3 و 10 قابلة للتنظيم في سبيل تحلل الغلوكوز لدى الثدييات:

المرحلة 1: يتم تثبيط فعالية **الهكسوكيناز** بشكل تفارغي من قبل الغلوكوز 6-فوسفات الزائد.

المرحلة 3: يتم تثبيط فعالية **الفوسفوفركتوكيناز-1 (PFK1)** بواسطة ATP والسيترات Citrate بشكل تفارغي، حيث أن وجود مستويات عالية من ATP والسيترات يشير إلى وجود طاقة كافية في الخلية، وعدم وجود ضرورة لتحلل الغلوكوز. لدى استهلاك ATP في الخلية يتراكم ADP و AMP الذين يقومان بتنشيط فعالية PFK1 من أجل إعادة تشكيل ATP في الخلية. يتنشط PFK1 أيضاً بواسطة الفركتوز 2.6-ثنائي

الفوسفات الذي يلعب دوراً محورياً في عملية التنظيم المتبادل لعملية تحلل الغلوكوز والعملية المعاكسة اصطناع الغلوكوز.

المرحلة 10: يعتبرالبيرفات كيناز الموقع الثالث الذي تتم من خلاله عمليات تنظيم سبيل تحلل الغلوكوز. تتعدل فعالية البيروفات كيناز إما بشكل تفارغي أو من خلال التعديل التساهمي أو من خلال التحكم بمعدلات اصطناع هذا الأنزيم في الخلية.

a) **التعديل التفارغي:** يتم تثبيط فعالية الانزيم تفارغياً بواسطة ATP، بينما يعتبر كل من الفوسفوإينول بيروفات PEP و الفركتوز 1،6 ثنائي الفوسفات (ناتج تفاعل المرحلة 3 من تحلل الغلوكوز) منشطات تفارغية للبيروفت كيناز. إن قابلية تنشيط البيروفات كيناز بواسطة الفركتوز 1،6 ثنائي الفوسفات يشير إلى آلية تلقيم مباشر إيجابي feed-forward activation، حيث يعني ذلك أن إتمام المرحلة 3 من تحلل الغلوكوز سيسمح بتنشيط المرحلة 10 من السبيل.

b) **التعديل التساهمي:** بالإضافة للتنظيم التفارغي، تعتبر نظائر البيروفات كيناز المتواجدة في الكبد والأمعاء الدقيقة قابلة للتنظيم بآلية التعديل التساهمي Covalent modification تحت تأثير هرمون الغلوكاغون Glucagon (يعاكس الغلوكاغون هرمون الانسولين أي أنه يثبط تحلل الغلوكوز). يؤدي هرمون الغلوكاغون إلى تنشيط أنزيم بروتين كيناز A (Protein kinase A) الذي يقوم بفسفرة البيروفات كيناز مؤدياً إلى تثبيطه.

c) **تعديل مستويات اصطناع البروتين:** تزداد فعالية البيروفات كيناز في حالة الجوع وتزداد لدى تناول أغذية غنية بالسكريات، يتم ذلك عبر تعديل معدلات اصطناع البروتين في الخلية (تعديل بطيء).

4. بعض السكريات الأحادية الأخرى تستطيع الدخول في سبيل تحلل الغلوكوز Other sugars entering glycolysis:

بالإضافة إلى الغلوكوز، يستطيع كل من الفركتوز والغالاكتوز والمانوز أن يدخل في سبيل تحلل الغلوكوز.

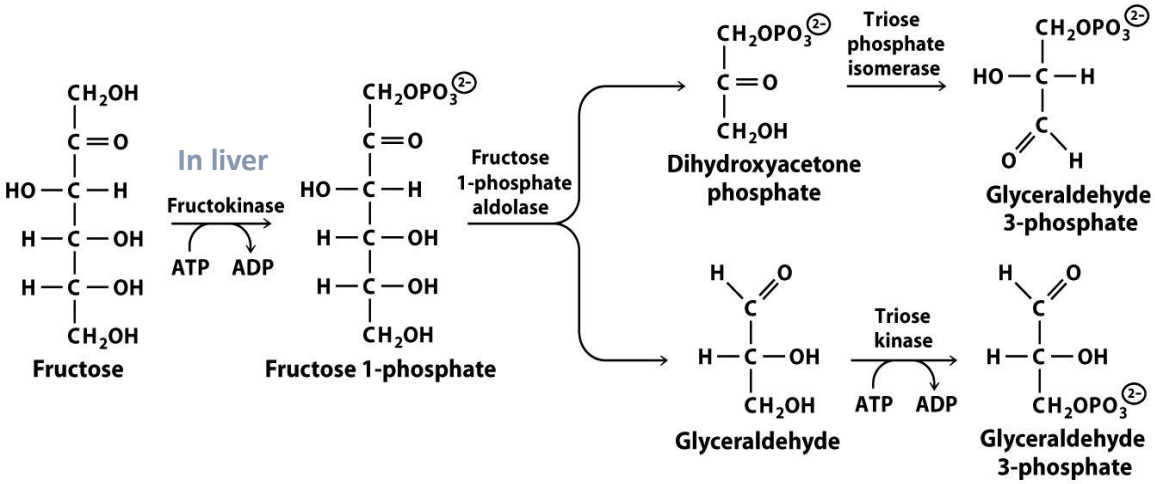
A. استقلاب الفركتوز Fructose metabolism:

يمثل الفركتوز والسكريات الأخرى الحاوية على الفركتوز نسبة هامة من السكريات المتناولة عن طريق الغذاء.

لدى الثدييات، يتم فسفرة الفركتوز إلى فركتوز 1-فوسفات fructose 1-phosphate في الكبد بواسطة أنزيم فركتوكيناز معتمد على ATP ATP-dependent fructokinase.

يتم شطر الفركتوز 1-فوسفات إلى جزيئتي غليسر ألدهيد 3-فوسفات Glyceraldehyde 3-phosphate والتي تتابع باقي العمليات الاستقلابية لتحلل السكر وصولاً إلى البيروفات.

يؤدي تحول جزيئة واحدة من الفركتوز إلى جزيئتي بيروفات إلى الحصول على مردود طاقي معادل لتحلل جزيئة غلوكوز (أي جزيئتي ATP وجزيئتي NADH).



B. استقلاب الغالاكتوز Galactose metabolism:

يعتبر اللاكتوز (السكر الثنائي الحاوي على غالاكتوز) الموجود في الحليب المصدر الأساسي للطاقة لدى الثدييات المرضعة.

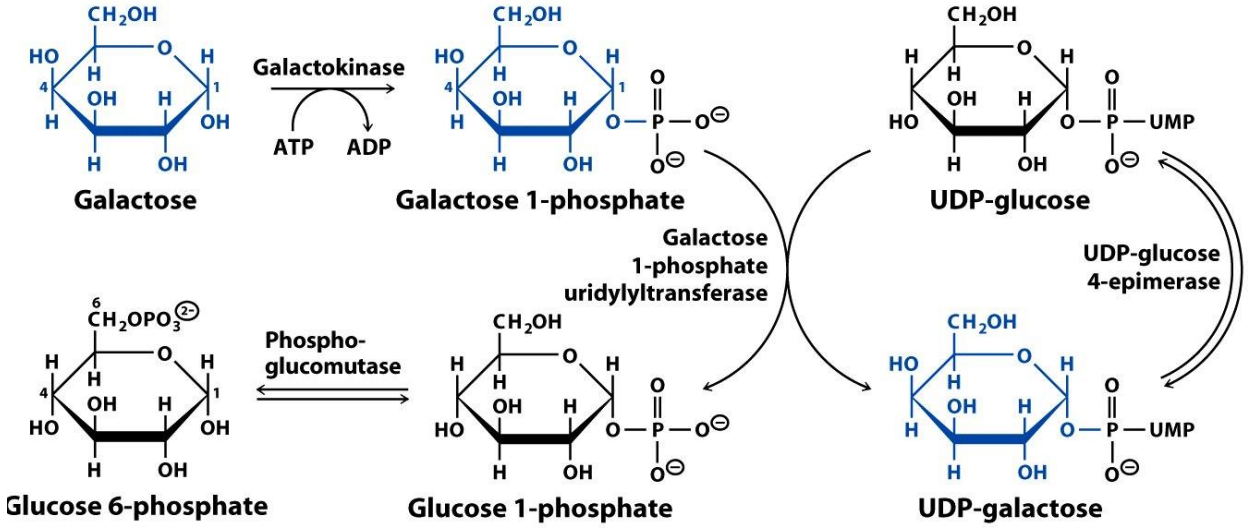
لدى حديثي الولادة، يتم شطر اللاكتوز إلى غلوكوز وغالاكتوز بواسطة أنزيم لاكتاز في الأمعاء Intestinal lactase.

يتحول الغالاكتوز إلى غلوكوز 6-فوسفات عبر ثلاث مراحل:

1. فسفرة الغالاكتوز إلى غالاكتوز 1-فوسفات بواسطة أنزيم غالاكتوكيناز Galactokinase.
2. تحول الغالاكتوز 1-فوسفات إلى غلوكوز 1-فوسفات من خلال عملية تبادل مع UDP-Glucose (سكر مرتبط بنكليوتيد) بواسطة أنزيم غالاكتوز 1-فوسفات يوريديليل ترانسفيراز Galactose1-phosphate uridylyltransferase.

3. تحول الغلوكوز 1-فوسفات إلى غلوكوز 6-فوسفات بواسطة أنزيم فوسفوغلوكوموتاز Phosphoglucomutase.

يؤدي تحلل جزيئة واحدة من الغالاكتوز إلى جزيئتي بيروفات إلى الحصول على مردود طاقي معادل لتحلل جزيئة غلوكوز أو فركتوز (أي جزيئتي ATP وجزيئتي NADH).

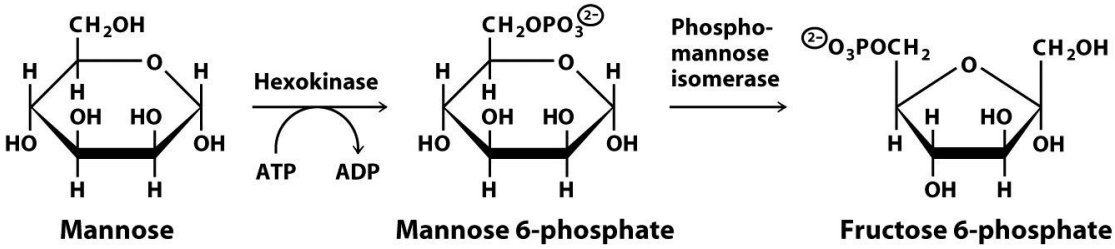


يؤدي العوز الوراثي **لأنزيم Galactose1-phosphate uridylyltransferase** إلى الصابة بمرض **الغالاكتوزيميا Galactosemia** والذي يؤدي إلى تراكم الغالاكتوز 1-فوسفات في الخلايا وحصول أذيات كبدية (قد تكون مميتة)، يرقان وأذيات عصبية. يعالج المرضى بإبقائهم على حمية فقية بالغالاكتوز واللاكتوز.

C. استقلاب المانوز Mannose metabolism:

يتم الحصول على المانوز من الغذاء من خلال تحلل البروتينات السكرية Glycoproteins وبعض أنواع السكريات المتعددة Polysacchrides.

يتحول المانوز إلى مانوز 6-فوسفات بواسطة أنزيم هكسوكيناز Hexokinase، والذي يتحول بدوه إلى فركتوز 6-فوسفات بعملية تماكب فراغي بواسطة أنزيم فوسفومانوز إيزوميراز Phosphomannose isomerase.



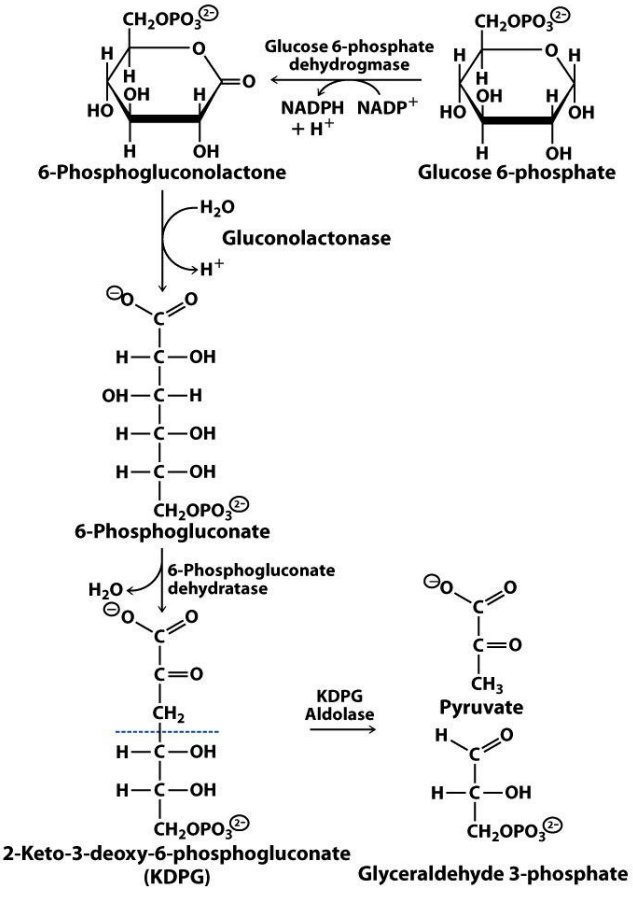
IV. سبيل إنتنر-دودروف لتحلل الغلوكوز لدى البكتيريا Entner-Doudoroff Pathway in Bacteria

لاتستطيع بعض أنواع البكتيريا أن تحلل الغلوكوز وفق سيبيل تحلل الغلوكوز الكلاسيكي، حيث أن عدداً كبيراً من البكتيريا لايملك أنزيم PFK-1 ولايستطيع تحويل الغلوكوز 6-فوسفات إلى فركتوز 1،6-ثنائي الفوسفات.

تقوم هذه البكتيريا بعملية تحلل السكر وفق **سبيل إنتنر-دودروف** الذي يتم فيه تجاوز مرحلة السكر السداسي.

يتم في هذا السبيل تحويل الغلوكوز 6-فوسفات إلى بيروفات وغليسرألدهيد 3-فوسفات وفق 4 مراحل تتواسطها الأنزيمات التالية:

غلوكوز 6-فوسفات ديهيدروجيناز Glucose 6-phosphate dehydrogenase،

6-فوسفوغلوكونولاكتوناز 6-phosphogluconolactonase، 6-فوسفوغلوكونات ديهيدراتاز 6-Phosphogluconate dehydratase و 2-كيتو-3-ديوكسي فوسفوغلوكونات ألدولاز 2-keto-3-deoxy-6-phosphogluconate (KDPG) aldolase.

تترافق عملية تحلل جزيئة غلوكوز واحدة وفق سبيل إنتنر-دودروف مع إنتاج جزيئة ATP واحدة بالإضافة إلى اثنين من المكافئات المرجعة (NADPH and NADH).