AL-Manara University
Faculty of Pharmacy

جَـامعة
الْمَـنارة
MANARA UNIVERSITY

Glycolysis تحلل الغلوكوز

Lecture 2+3

Dr.Rama IBRAHIM
PhD Paris-11 university
2023-2024

مفاهيم عامة حول الاستقلاب

- **Metabolism is the entire network of chemical reactions carried out by living cells.**
- يصف الاستقلاب مجمل العمليات الكيميائية الحيوية التي تتعرض لها الجزيئات البيولوجية في الجسم, وتداخل هذه العمليات مع بعضها البعض, بالاضافة إلى التحولات الطاقية أثناء هذه العمليات.
- **تقسم السبل الاستقلابية إلى:**

1. **سبل بنائية Anabolic pathways:** عمليات اصطناع الجزيئات الكيميائية الحيوية في الجسم. تحتاج إلى طاقة (ماصة للطاقة endergonic).
2. **سبل هدم Catabolic pathways:** عمليات تحطم الجزيئات الكيميائية الحيوية, وهي تفاعلات ناشرة للطاقة exergonic.
3. **سبل مزدوجة Amphibolic pathways:** تتصل فيها عمليات البناء مع عمليات الهدم. من أهم أمثلتها حلقة كريبس التي ستدرس لاحقاً.

قد يحدث خلل في العمليات الاستقلابية نتيجة لعوز بعض الأغذية (مثل الفيتامينات), أو عوز بعض الأنزيمات, أو الإفراز غير الطبيعي للهرمونات, أو نتيجة التعرض لبعض الأدوية أو السموم.

Carbohydrate Metabolism

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

1) **تحلل الغلوكوز Glycolysis:** 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.

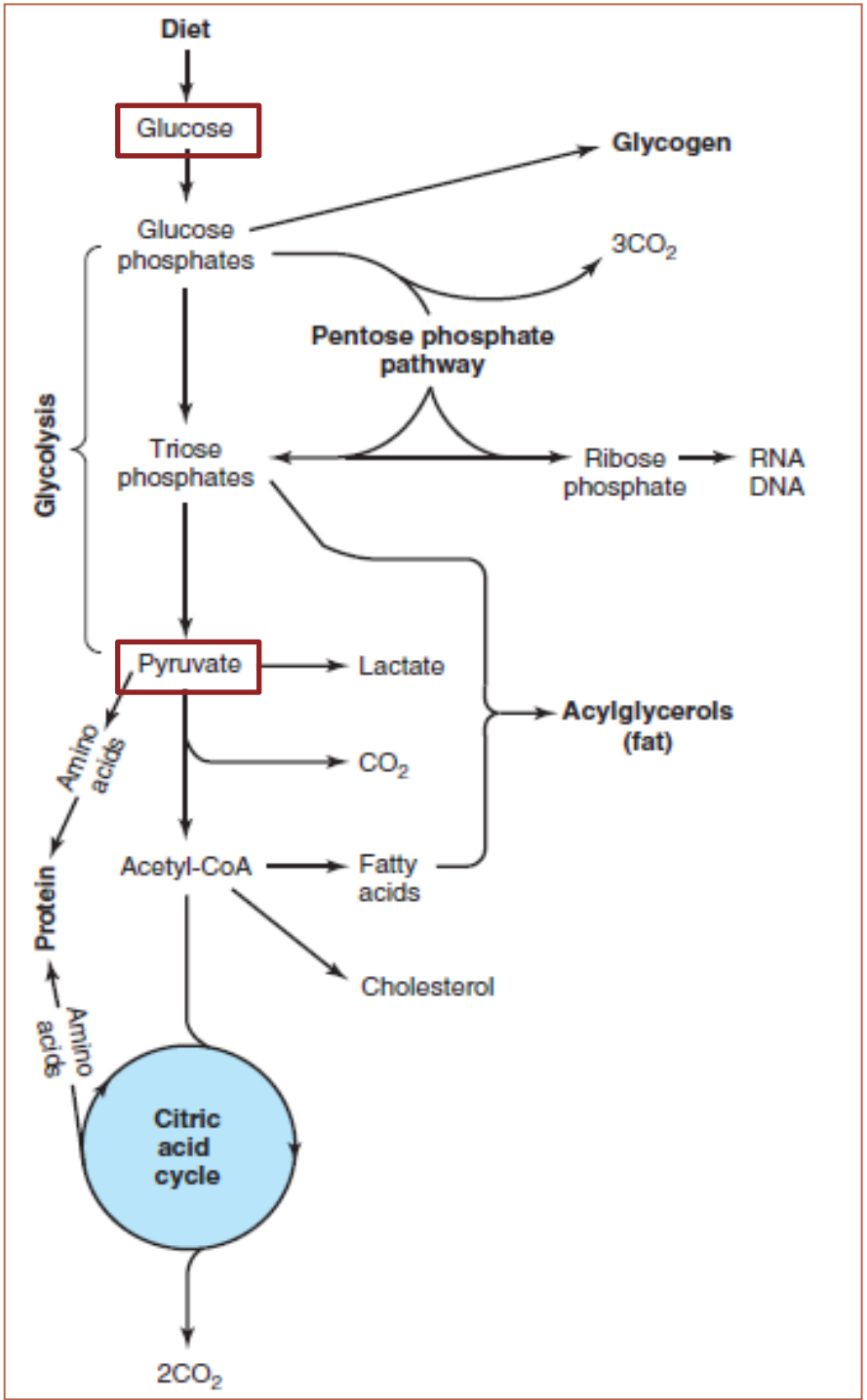
2) **اصطناع الغليكوجين Glycogen synthesis وتحلله Glycogenolysis:** تحول الغلوكوز إلى جزيئات بوليميرية من الغليكوجين في الكبد والعضلات الهيكلية, أو تحلل الغليكوجين إلى غلوكوز لدى انخفاض مستوياته في الجسم.

3) **سبيل حلقة السكاكر الخماسية الفوسفاتية (حلقة البنتوز فوسفات) Pentose phosphate pathway:** تسمح بالحصول على سكاكر خماسية (أهمها الريبوز), بالإضافة إلى طاقة على شكل مكافئات مرجعة مثل NADPH /NADH.

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

5) **حلقة كريبس Krebs cycle (حلقة حمض الليمون Citric acid cycle):** تسمح باستكمال استقلاب الغلوكوز من أجل الحصول على طاقة, وذلك من خلال أكسدة الأسيتيل-كوأ إلى جزيئتي ثاني أكسيد الكربون.

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


Diet
Glucose
Glycogen
Glucose phosphates
$3CO_2$
Pentose phosphate pathway
Glycolysis
Triose phosphates
Ribose phosphate
RNA
DNA
Pyruvate
Lactate
Acylglycerols (fat)
Amino acids
CO_2
Protein
Acetyl-CoA
Fatty acids
Cholesterol
Amino acids
Citric acid cycle
$2CO_2$

Glycolysis
(Embden–Meyerhof–Parnas pathway)

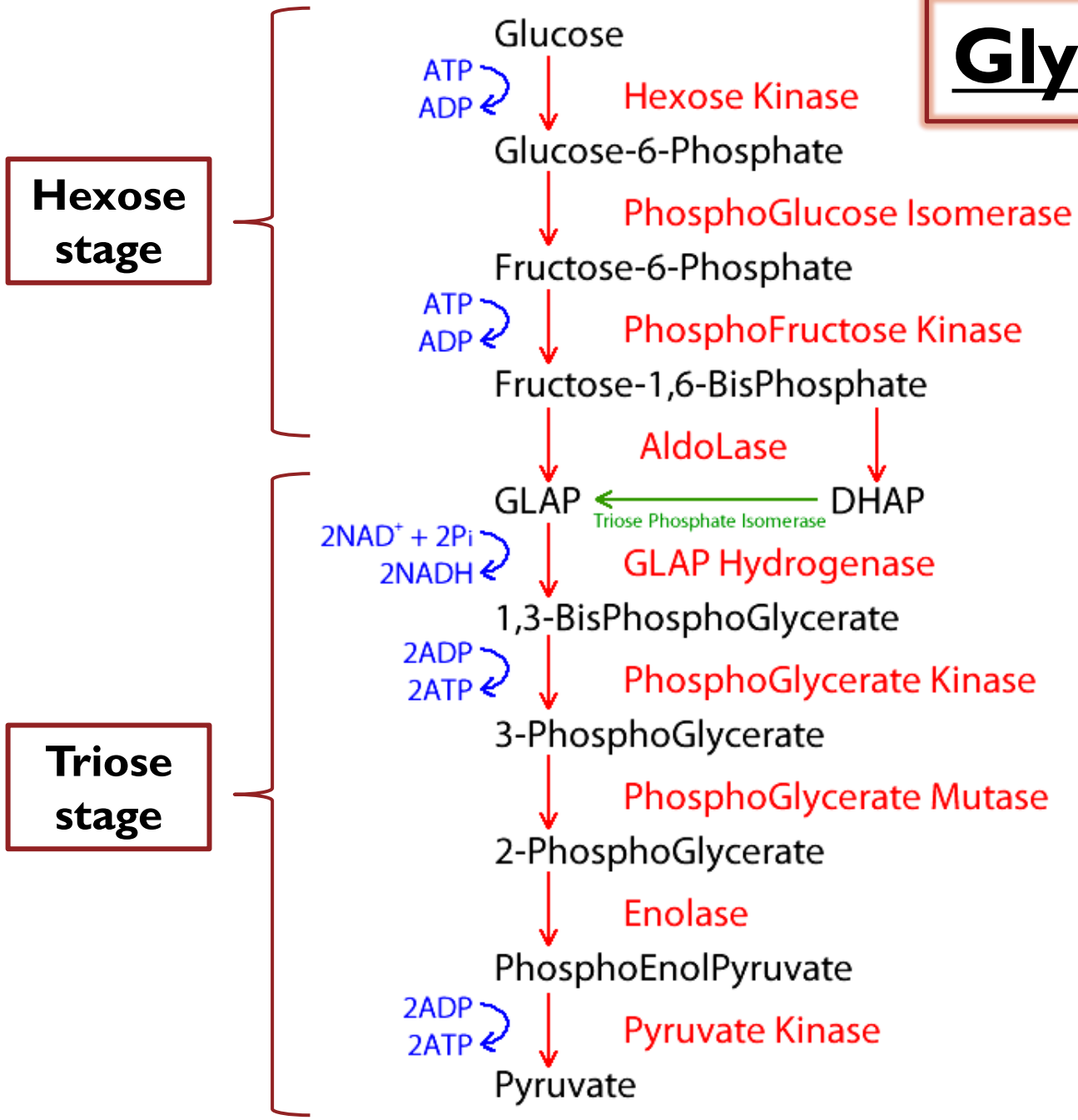
Glycolysis

1. سلسلة متتابعة من 10 تفاعلات أنزيمية يتم فيها هدم الغلوكوز إلى جزيئتي بيروفات.
2. تتواجد الانزيمات اللازمة لهذه العملية في السيتوبلاسما.
3. تهدف هذه العملية إلى الحصول على طاقة على شكل جزيئتي ATP وجزيئتي NADH.

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

- ✓ تحدث عمليات تحلل الغلوكوز لدى جميع حقيقيات النوى والعديد من البكتريا.
- ✓ تحدث هذه العملية في جميع الخلايا المتمايزة, وتعتبر مصدر الطاقة الوحيد في بعض الأنسجة مثل شبكية العين وبعض أجزاء الدماغ.
- ✓ **تقسم إلى مرحلتين: مرحلة السكر السداسي Hexose stage ومرحلة السكر الثلاثي Triose stage.**

Glycolysis


Hexose stage
Triose stage
Glucose
ATP
ADP
Hexose Kinase
Glucose-6-Phosphate
PhosphoGlucose Isomerase
Fructose-6-Phosphate
ATP
ADP
PhosphoFructose Kinase
Fructose-1,6-BisPhosphate
AldoLase
GLAP
DHAP
Triose Phosphate Isomerase
2NAD+ + 2Pi
2NADH
GLAP Hydrogenase
1,3-BisPhosphoGlycerate
2ADP
2ATP
PhosphoGlycerate Kinase
3-PhosphoGlycerate
PhosphoGlycerate Mutase
2-PhosphoGlycerate
Enolase
PhosphoEnolPyruvate
2ADP
2ATP
Pyruvate Kinase
Pyruvate

يتم استهلاك جزيئات ATP وإنتاجها أثناء عملية تحلل الغلوكوز

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

- ✓Step 1 and step 3: utilization of ATP.
- ✓Step 7 and step10: production of ATP.
- ✓Step 6: producing of reducing equivalent (NADH).

كل جزيئة NADH تكافئ 2.5 جزيئة ATP

يعود كسب الطاقة الأكبر في عملية تحلل الغلوكوز إلى إنتاج جزيئات NADH في الخطوة السادسة من هذه العملية

TABLE 11.1 The reactions and enzymes of glycolysis

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

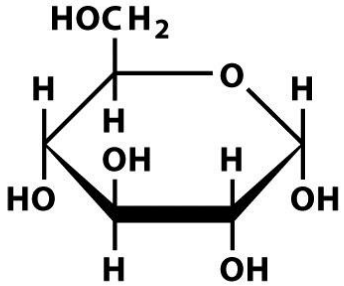
Table 11-1 Principles of Biochemistry, 4/e

© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

التفاعلات الأنزيمية لعملية تحلل الغلوكوز

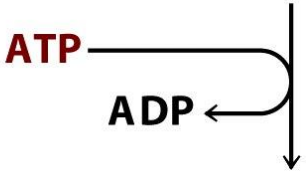
Step I

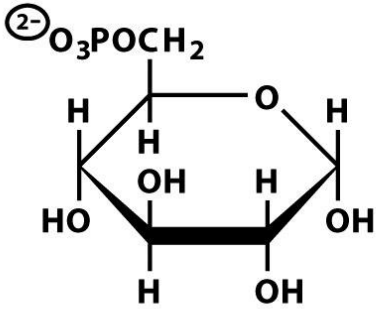
Transfer of a phosphoryl group from ATP to glucose



Glucose

① Hexokinase, glucokinase





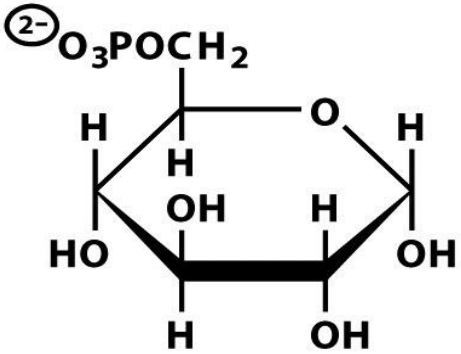
Glucose 6-phosphate

الهكسوكيناز Hexokinases

- يتم هذا التفاعل بواسطة أنزيمات من نوع **هكسوكيناز**, التي تقوم بتحويل الغلوكوز إلى غلوكوز 6-فوسفات بهدف حجزه ضمن الخلية.
- يستخدم الغلوكوز 6-فوسفات الناتج إما لأغراض طاقية عبر متابعة تحلل الغلوكوز, أو لأغراض خلوية أخرى كتخزينه على شكل غليكوجين أو نشاء, أو لدخوله في حلقة السكاكر الخماسية...
- يعتبر أنزيم الهكسوكيناز **قابلا للتنظيم Regulated**, حيث أنه يتثبط تفارغيا بواسطة الغلوكوز 6-فوسفات.
- **تعتبر التفاعلات القابلة للتنظيم غير عكوسة.**

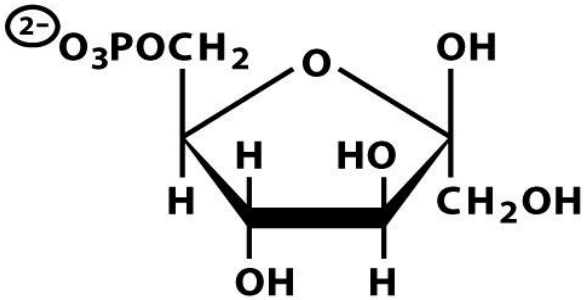
Step 2

Isomerization



Glucose 6-phosphate (Aldose)

② Glucose 6-phosphate isomerase



Fructose 6-phosphate (ketose)

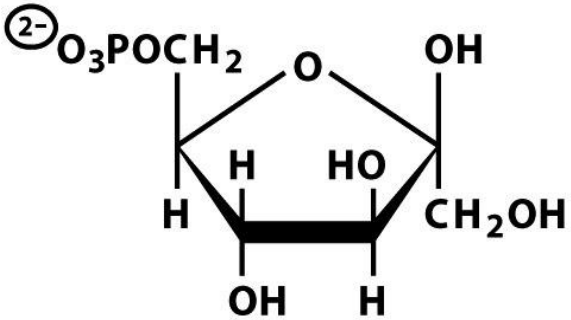
(α anomer)

الغلوكوز 6-فوسفات إيزوميراز
Glucose 6-phosphate isomerse

- يتم في هذه المرحلة تحويل الغلوكوز 6-فوسفات إلى الفركتوز 6-فوسفات بواسطة أنزيم الغلوكوز 6-فوسفات إيزوميراز.
- **تستطيع أنزيمات الإيزميراز تحويل السكاكر الألدهيدية إلى الكيتونية (أو بالعكس) الموافقة التي تملك نفس التوضع الفراغي لجميع ذرات الكربون غير المتناظرة في الجزيء.**
- يعتبر هذا التفاعل عكوس Near-equilibrim reaction, حيث يستطيع نفس الأنزيم أن يقوم بالتفاعل العكسي أثناء عملية استحداث السكر.

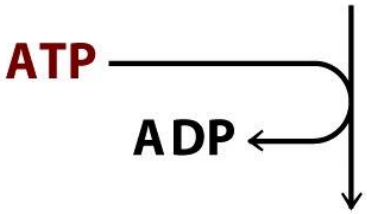
Step 3

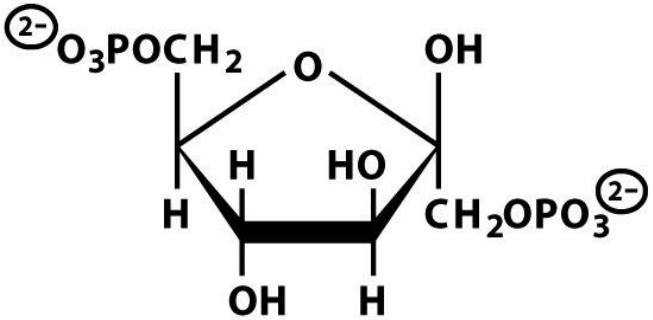
Transfer of a second phosphoryl group from ATP to fructose 6-phosphate



Fructose 6-phosphate

③ Phofructokinase-1





Fructose 1,6-*bis*phosphate

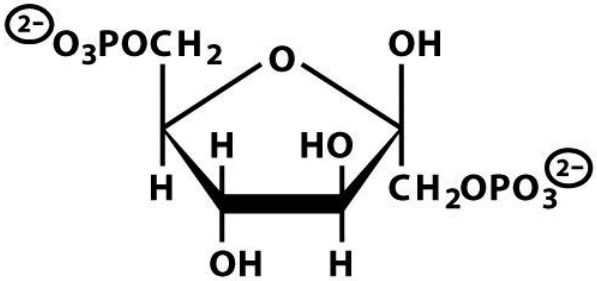
فوسفوفركتوكيناز-1
Phosphofructokinase (PFK-I)

- 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 نظراً لكون PFK-I قابلا للتنظيم بشكل تفارغي Allosteric: يعتبر كل من AMP والفركتوز 2,6 ثنائي الفوسفات منشطات تفارغية للأنزيم, في حين أن ATP و السيترات يعتبران مثبطات تفارغية له لدى الثديات.

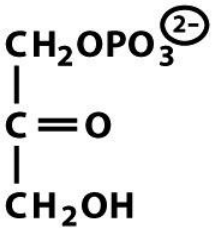
Step 4

C-3—C-4 bond cleavage, yielding two triose phosphates



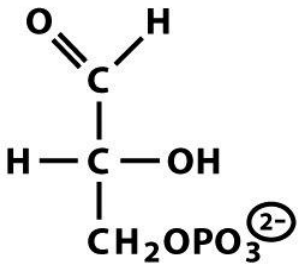
Fructose 1,6-*bis*phosphate

4 Aldolase



Dihydroxyacetone phosphate

(DHAP)



Glyceraldehyde 3-phosphate

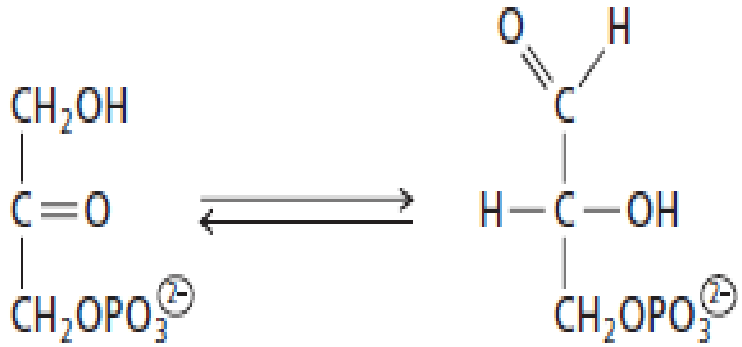
(GAP)

ألدولاز Aldolase

- يتم في هذه المرحلة 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 في الاتجاه العكسي.

Step 5



Triose phosphate isomerase (5)

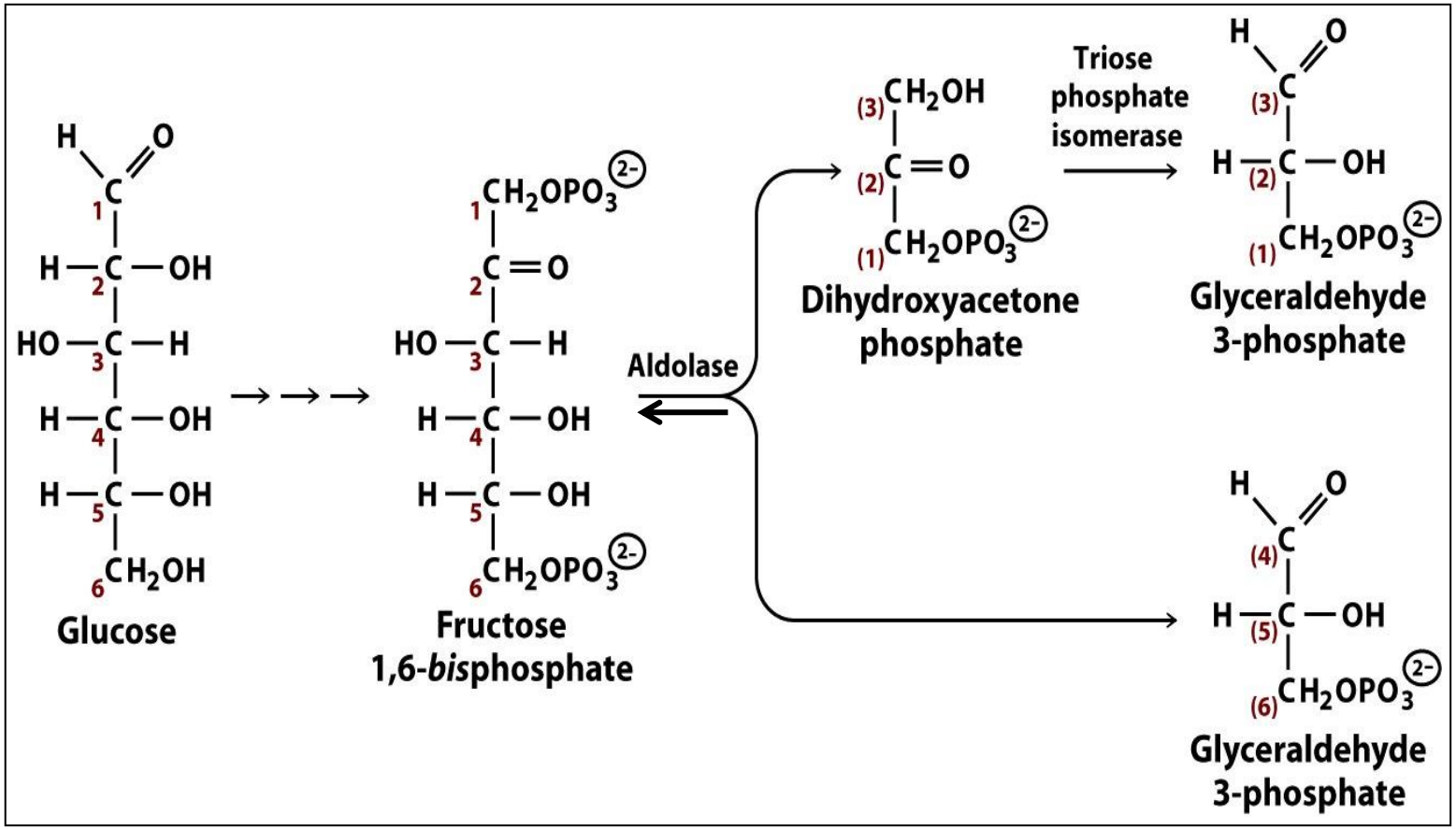
Rapid interconversion of triose phosphates

Dihydroxyacetone phosphate Glyceraldehyde 3-phosphate

Triose phosphate التريوز فوسفات إيزوميراز isomerase

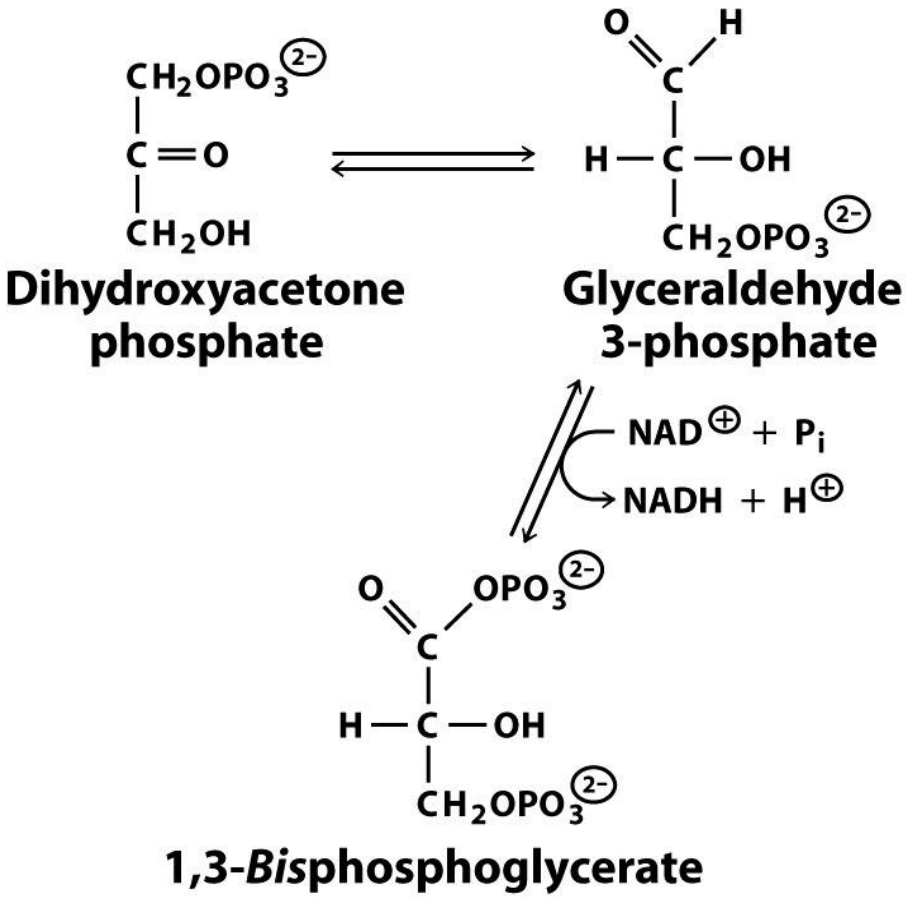
- يتم في هذه المرحلة تحويل ئنائي هيدروكسي الأسيتون فوسفات إلى الألدوز الموافق, أي الغليسرألدهيد 3-فوسفات.
- يعتبر هذا التفاعل عكوس, أي يستطيع نفس الانزيم القيام بالتفاعل العكسي أثناء عملية اصطناع الغلوكوز.

ملخص التفاعلات من 1 إلى 5



Step 6

The main energy-producing step in glycolysis



Oxidation and phosphorylation, yielding a high-energy mixed-acid anhydride

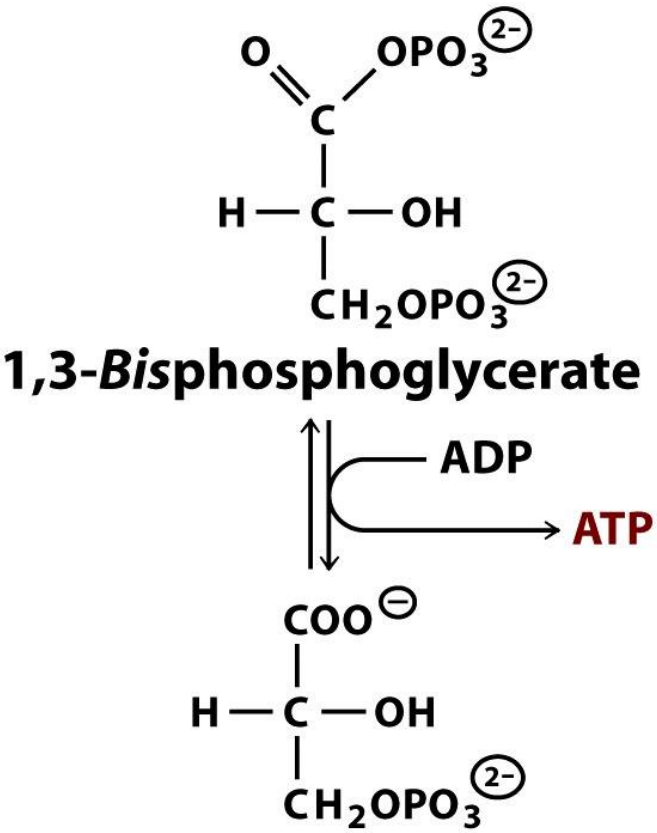
Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (6)

الغليسرألدهيد 3-فوسفات ديهيدروجيناز
Glyceraldehyd 3-phosphate dehydrogenase

- يتم في هذه المرحلة أكسدة الغليسرألدهيد 3-فوسفات إلى 1,3 ثنائي فوسفوغليسرات 1,3-bisphosphoglycerate بواسطة أنزيم الغليسرألدهيد 3-فوسفات ديهيدروجيناز, مترافقاً مع إرجاع NAD+ إلى NADH.
- تؤدي عملية أكسدة الزمرة الألدهيدية لحمضية إلى تحرر طاقة عالية جداً يتم اختزان جزء منها من خلال تشكيل رابطة استرية عالية الطاقة بين الزمرة الحمضية ومجموعة فوسفات (الرابطة الحمضية المختلطة المتشكلة نتيجة نزع جزيئة ماء Mixed-acid anhydride linkage), والجزء الآخر يُختزن ضمن المكافئات المرجعة NADH.
- نظراً لأن كل جزيئة NADH تُكافئ 2.5 جزيئة ATP, **تعتبر هذه المرحلة المرحلة الأساسية المنتجة للطاقة في سبيل تحلل الغلوكوز Main energy-producing step.**

Step 7

The first ATP-generating step of glycolysis



Transfer of a high-energy phosphoryl group to ADP, yielding ATP

Phosphoglycerate kinase (7)

الفوسفوغليسرات كيناز Phosphoglycerate kinase

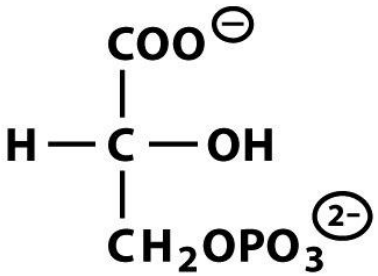
- يتم في هذه المرحلة قص الرابطة عالية الطاقة في 1,3 ثنائي فوسفوغليسرات, ونقل مجموعة الفوسفات إلى جزيئة ADP مما يؤدي إلى تشكل جزيئة ATP ومركب 3-فوسفوغليسرات.
- يدعى هذا الأنزيم كيناز نظراً لكونه قادر على إنجاز التفاعل بالاتجاه العكسي أيضاً.
- **تعتبر المرحلة 7 أول مرحلة منتجة لل ATP أثناء تحلل الغلوكوز.**
- 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.

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

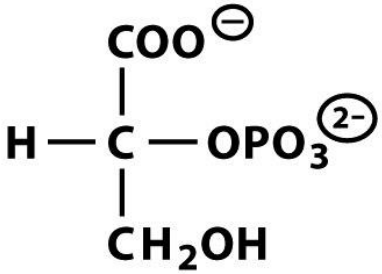
$$\text{1,3-}\textit{Bis}\text{phosphoglycerate} + ADP \longrightarrow \text{3-Phosphoglycerate} + ATP$$

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

Step 8



3-Phosphoglycerate



2-Phosphoglycerate

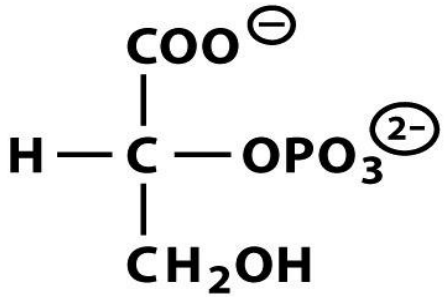
Intramolecular phosphoryl-group transfer

Phosphoglycerate mutase (8)

الفوسفوغليسرات موتاز Phosphoglycerate Mutase (PGM)

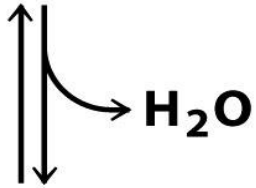
- يتم في هذه المرحلة تحويل 3-فوسفوغليسرات إلى مماكبه 2-فوسفوغليسرات.
- يتم هذا التفاعل بواسطة أنزيم من نوع موتاز Mutases, وهي أنزيمات مماكبة Isomerases تقوم بنقل زمرة وظيفية من مكان إلى آخر في الركازة ذاتها.
- يستطيع هذا الأنزيم تحفيز التفاعل بالاتجاهين المباشر والعكسي (تفاعل عكوس).

Step 9

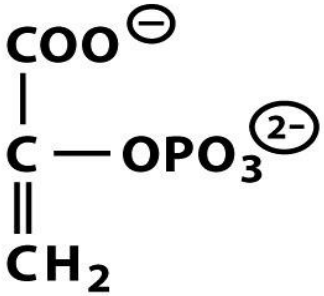


2-Phosphoglycerate

Dehydration to an energy-rich enol ester



Enolase 9



Phosphoenolpyruvate

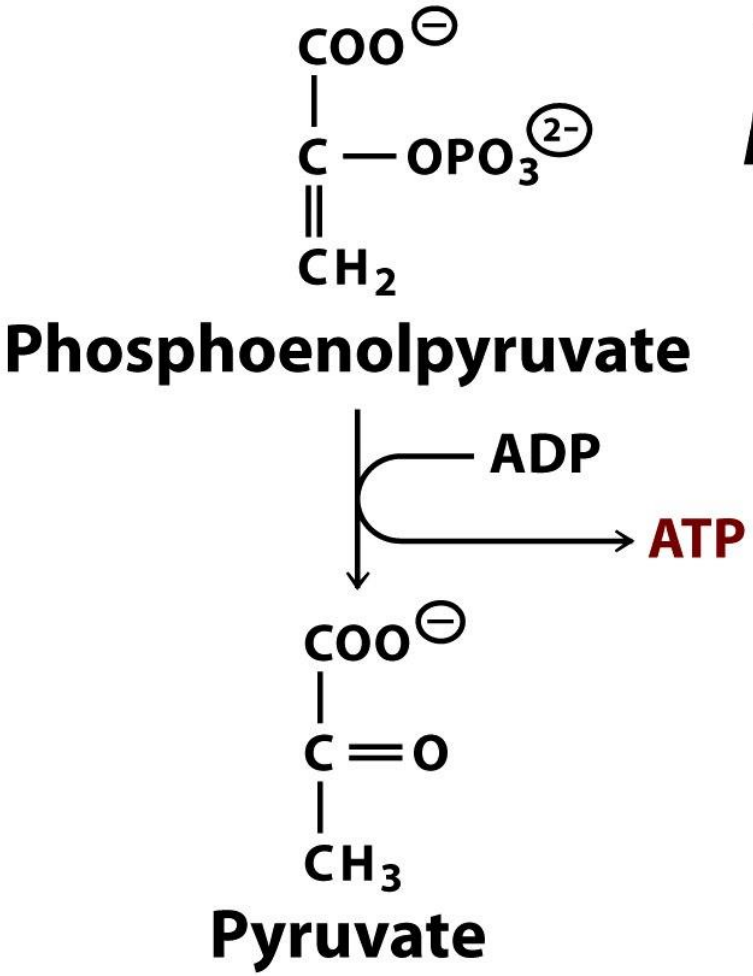
Enolase الإينولاز
(2-phosphoglycerate dehydratase)

- يتم في هذه المرحلة نزع جزيئة ماء من 2-فوسفوغليسرات (من ذرتي الكربون 2 و 3) وتحويله إلى فوسفوإينول بيروفات Phosphoenol pyruvate.

- يستطيع الأنزيم أن يقوم بالتفاعل بالاتجاه العكسي أيضاً (أي ضم جزيئة ماء إلى فوسفوإينول بيروفات).

Step 10

The second ATP-generating step of glycolysis

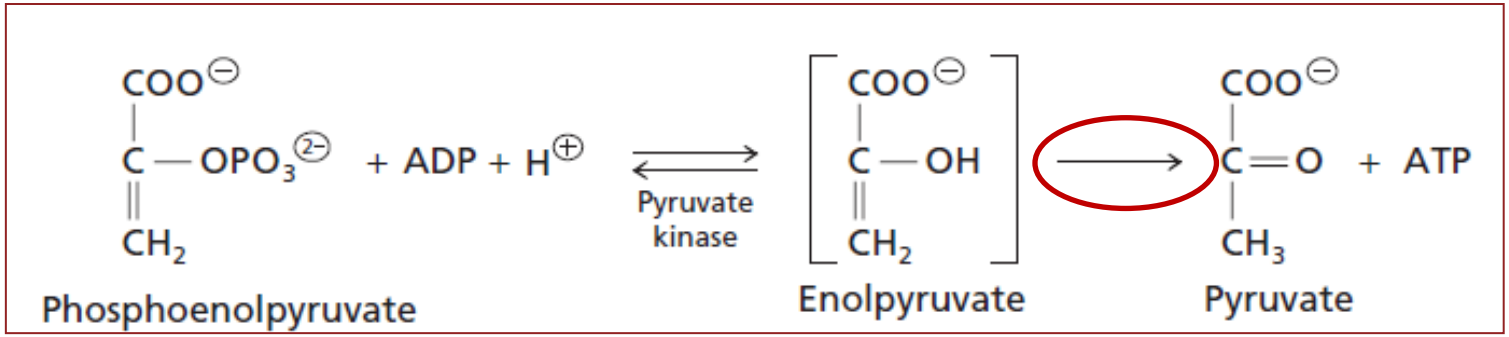


Transfer of a high-energy phosphoryl group to ADP, yielding ATP

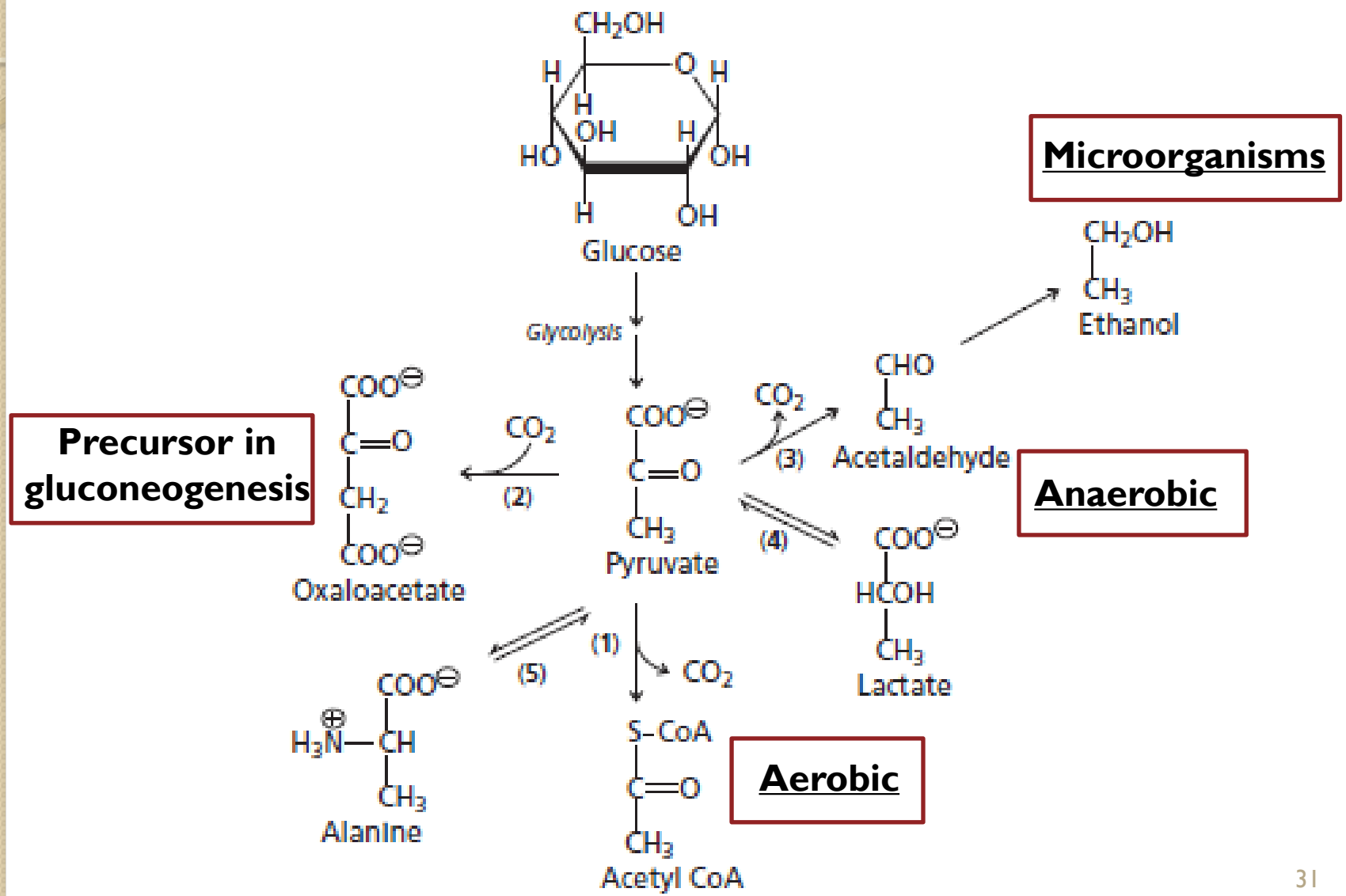
Pyruvate kinase (10)

البيروفات كيناز Pyruvate Kinase

- ❖ يميل فوسفوإينول البيروفات بشدة إلى خسارة زمرة الفوسفات والعودة إلى شكل البيروفات الثابت.
- ❖ يتم 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.**



Fates of Pyruvate



Five major fates of pyruvate:

(1) **Under aerobic conditions**, pyruvate is oxidized to the acetyl group of **acetyl CoA**, which can enter the citric acid cycle for further oxidation.

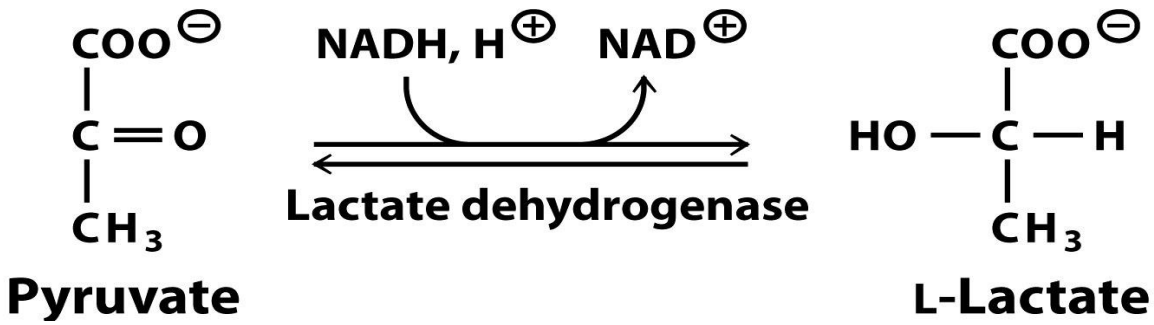
(2) Glucose undergoes **anaerobic glycolysis** to **lactate** in vigorously exercising muscles, red blood cells, and certain other cells.

(3) **Under anaerobic conditions**, certain microorganisms ferment glucose to **ethanol** via pyruvate.

(4) Pyruvate can be converted to **oxaloacetate**, which can be a precursor in gluconeogenesis.

(5) Pyruvate is converted to **alanine** in all species.

الاستقلاب اللاهوائي للبيروفات إلى لاكتات



- ✓ يشاهد هذا السبيل لدى الثديات والبكتريا اللاهوائية, حيث يتم إرجاع البيروفات إلى لاكتات بواسطة أنزيم اللاكتات ديهيدروجيناز Lactate dehydrogenase.
- ✓ يعتبر هذا التفاعل وسيلة لإعادة تشكيل NAD+ انطلاقاً من NADH في الشروط اللاهوائية.
- ✓ يعد الاستقلاب اللاهوائي للغلوكوز إلى لاكتات أساسياً لتوليد الطاقة في 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.

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

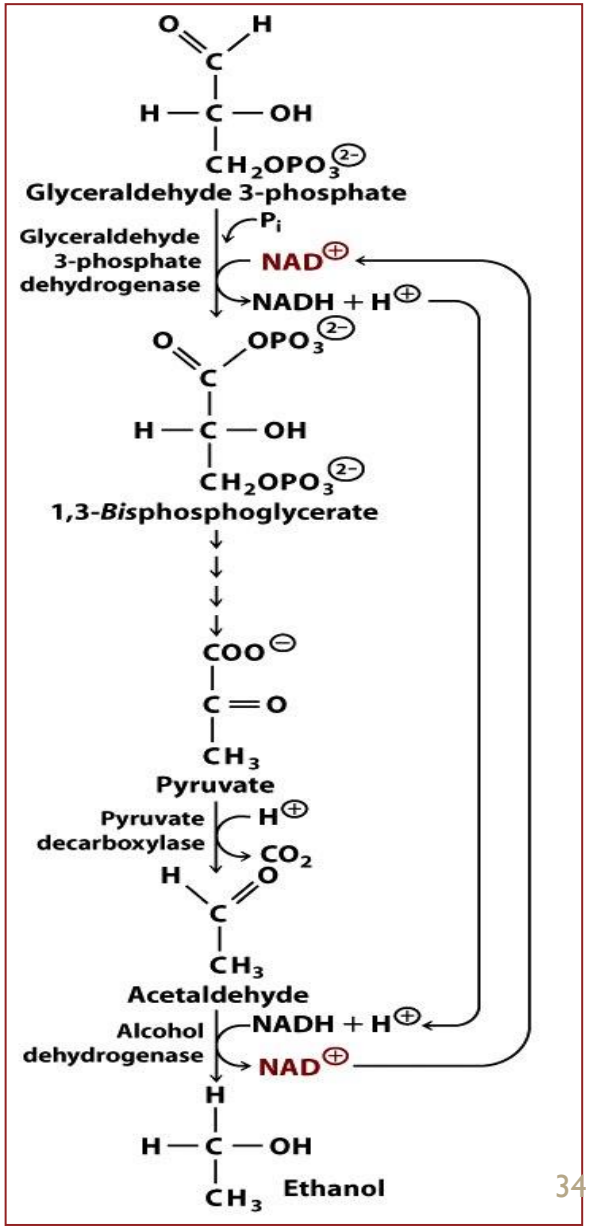
الاستقلاب اللاهوائي للبيروفات إلى إيتانول

- تعتبر وسيلة للعيش بدون أوكسجين من قبل البكتريا وبعض حقيقيات النوى (مثل الخمائر).
- تستخدمها الخلية لإعادة أكسدة NADH إلى NAD+.
- **يتم التفاعل على مرحلتين:**

1. يتم نزع كربوكسيل من البيروفات وتحويله إلى أسيت ألدهيد Acetaldehyde بواسطة أنزيم البيروفات ديكاربوكسيلاز Pyruvate decarboxylase.
2. يتم إرجاع الأسيت ألدهيد إلى إيتانول بواسطة أنزيم الكحول ديهيدروجيناز Alcohol dehydrogenase, مترافقاً مع أكسدة NADH إلى NAD+.

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

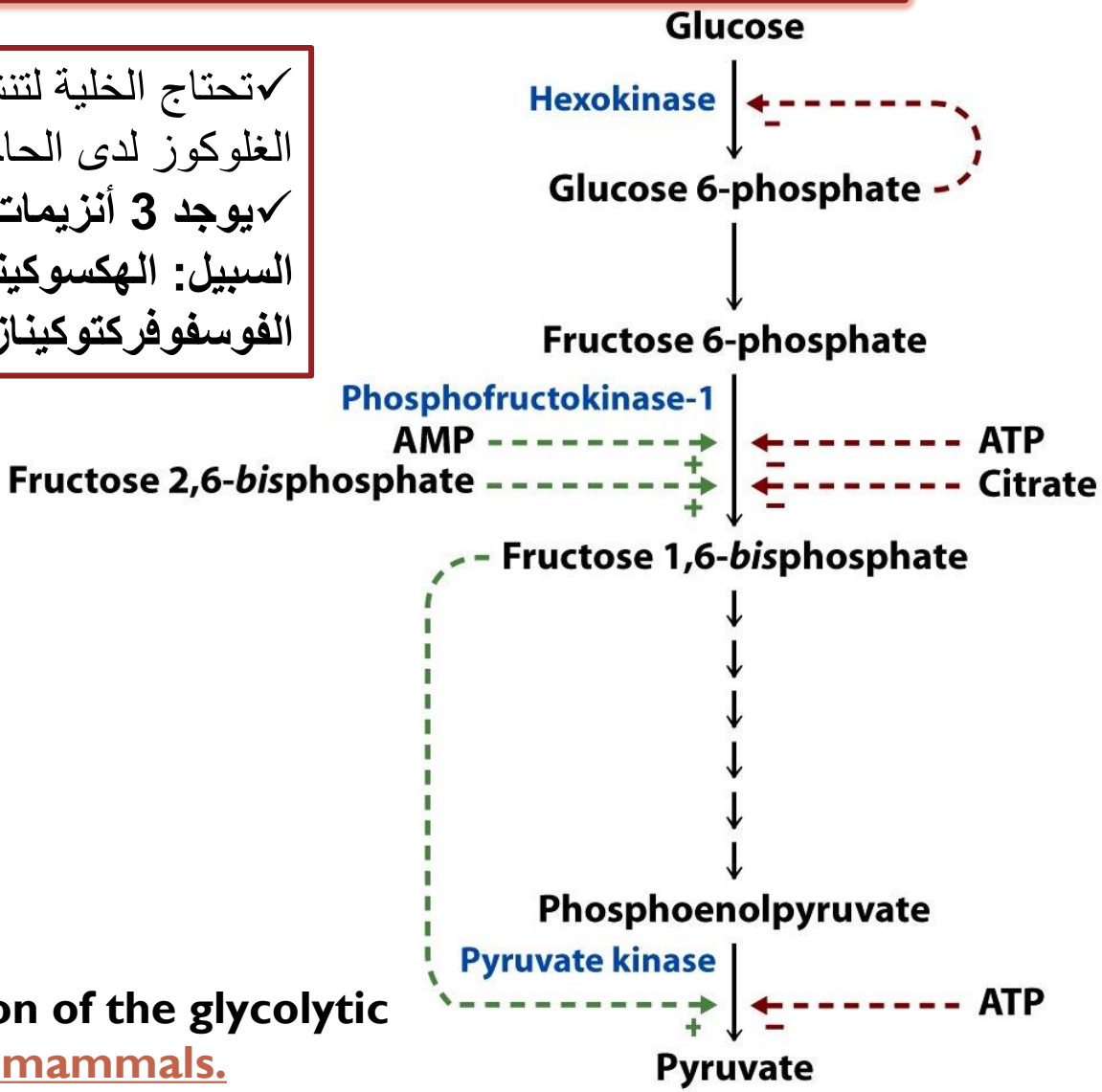
- **Production of beer, wine and bread.**



تنظيم عملية تحلل الغلوكوز
Regulation of glycolysis

✓تحتاج الخلية لتنشيط عملية تحلل الغلوكوز لدى الحاجة إلى طاقة.

✓**يوجد 3 أنزيمات قابلة للتنظيم في هذا السبيل: الهكسوكيناز, الفوسفوفركتوكيناز-1, والبيروفات كيناز.**



Metabolic regulation of the glycolytic pathway in mammals.

تنظيم فعالية الهكسوكيناز والفوسفوفركتوكيناز-1

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

المرحلة 3: يتم تثبيط فعالية **الفوسفوفركتوكيناز-1 (PFKI)** 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 PFKI من أجل إعادة تشكيل ATP في الخلية.

يتنشط PFKI أيضاً بواسطة **الفركتوز 2.6-ثنائي الفوسفات** الذي يلعب دوراً محورياً في عملية التنظيم المتبادل لعملية تحلل الغلوكوز والعملية المعاكسة اصطناع الغلوكوز.

تنظيم فعالية البيروفات كيناز

المرحلة 10: 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 للبيروفات كيناز.

b) **التعديل التساهمي:** يتثبط البيروفات كيناز من خلال **عملية فسفرة تحت تأثير هرمون الغلوكاغون**, ممايؤدي إلى تثبيط عملية تحلل الغلوكوز.

c) **تعديل مستويات اصطناع البروتين:** تنخفض فعالية البيروفات كيناز **في حالة الجوع** وتزداد لدى **تناول أغذية غنية بالسكريات** من خلال تعديل معدلات اصطناع البروتين في الخلية (تعديل بطيء).