الكيمياء الحيوية 2

عملية استحداث الغلوكوز

Gluconeogenesis

الدكتورة

راما حسين ابراهيم

العام الدراسي 2023-2024

I. مقدمة حول استحداث السكر:

تستطيع الكائنات الحية القادرة على القيام بعملية التركيب الضوئي (مثل النباتات, الطحالب وبعض البكتريا) استحداث الغلوكوز انطلاقاً من مركبات لاعضوية (ثاني أوكسيد الكربون وماء) عبر مايسمى بعملية التركيب الضوئي, بينما تستطيع جميع الكائنات الحية، بمافيها التي تقوم بعملية التركيب الضوئي أيضاً، استحداث الغلوكوز انطلاقاً من مركبات عضوية حاوية على ذرتي أو 3 ثلاث كربون.

تحصل الثديات على الغلوكوز الضروري لإمداد عملياتها الحيوية بالطاقة عن طريق الغذاء, وتقوم بتخزين الفائض منه على شكل غليكوجين في الكبد والعضلات. في حال انخفاض الوارد الغذائي من الغلوكوز, يبدأ الغليكوجين بالتحلل للمحافظة على مستويات الغلوكوز الطبيعية في الجسم. بعد حوالي 16 إلى 24 ساعة من الامتناع عن تناول الطعام, ينفذ مخزون الكبد من الغليكوجين, مما يحرض على عملية استحداث الغلوكوز في الجسم انطلاقاً من مواد لاسكرية من أجل إبقاء العضوية على قيد الحياة (نظراً لأن الغلوكوز يشكل المصدر الوحيد للطاقة في بعض الانسجة مثل الدماغ وقرنية العين وغيرها كماذكرنا سابقاً).

لدى الثديات, يتم استحداث الغلوكوز بشكل اساسي في الكبد والكلى انطلاقاً من طلائع لاسكرية بسيطة (على رأسها البيروفات, اللاكتات, الألانين والغليسرول), ويتم استهلاك معظم الغلوكوز الذي تم تصنيعه من قبل الدماغ والعضلات لأغراض طاقية.

يعاكس سبيل استحداث الغلوكوز انطلاقاً من البيروفات عملية تحلل الغلوكوز إلى بيروفات, حيث أن سبع مراحل من أصل عشرة من تفاعل تحلل الغلوكوز يمكن أن تحدث في الاتجاه العكسي وبالتالي تعتبر مشتركة مع تفاعل استحداث الغلوكوز. إن التفاعلات الأنزيمية الثلاثة القابلة للتنظيم في سبيل تحلل الغلوكوز (المراحل 1 و 3 و7) تعتبر غير عكوسة استقلابياً Metabolically irreversible, ويتم استبدالها بأربع أنزيمات مختلفة في اتجاه استحداث الغلوكوز.

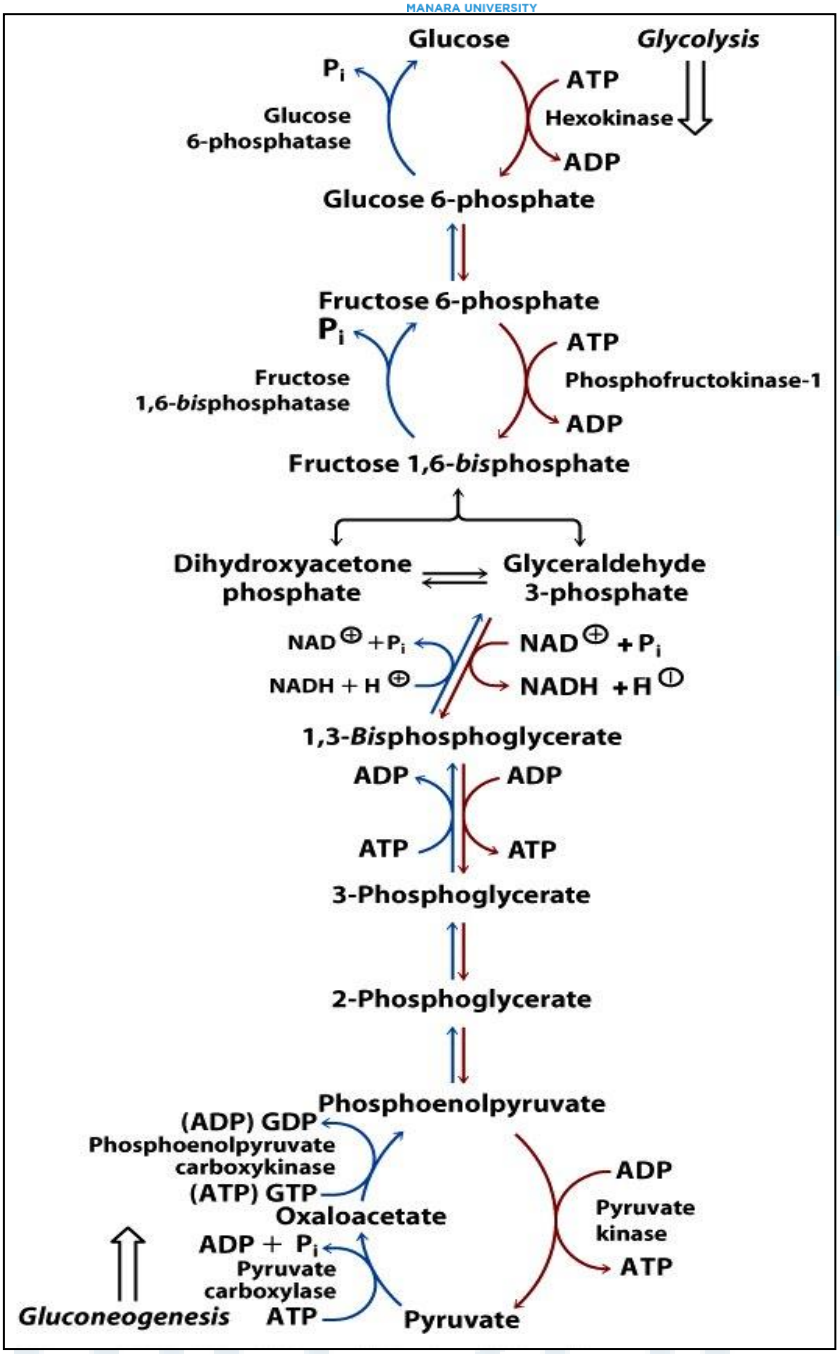
يتطلب استحداث جزيء واحد من الغلوكوز انطلاقاً من جزيئتي بيروفات 4 جزيئات ATP وجزيئتي GTP, بالإضافة إلى جزيئتي NADH كما هو موضح في المعادلة التالية:

$$2\ \text{Pyruvate} + 2\ \text{NADH} + 4\ \text{ATP} + 2\ \text{GTP} + 6\ H_2O + 2\ H^{\oplus} \longrightarrow \text{Glucose} + 2\ \text{NAD}^{\oplus} + 4\ \text{ADP} + 2\ \text{GDP} + 6\ P_i$$

يتم استهلاك 4 مكافئات ATP في المرحلتين الاولى والثانية من استحداث الغلوكوز من أجل تحويل جزيئتي بيروفات إلى جزيئتي فوسفوإينول بيروفات (الذي يعتبر مركب عالي الطاقة), وجزيئتي ATP في مرحلة تشكل جزيئتي 1,3 ثنائي فوسفوغليسرات 1, 3-*bis*phosphoglycertae انطلاقاً من جزيئتي 3-فوسفوغليسرات 3-phosphoglycerate (التفاعل العكسي لتفاعل تحلل الغلوكوز المنجز بواسطة أنزيم فوسفوغليسرات كيناز), وجزيئتي NADH أثناء إرجاع جزيئتي 1,3 ثنائي فوسفوغليسرات إلى غليسرألدهيد 3-فوسفات (التفاعل العكسي لتفاعل تحلل الغلوكوز المنجز بواسطة أنزيم الغليسرألدهيد 3-فوسفات ديهيدروجيناز).

II. مقاربة سبيل استحداث الغلوكوز إلى سبيل تحلل الغلوكوز:

- ✓ يتضمن كلا السبيلين مرحلتي السكر الثلاثي Triose stage والسكر السداسي Hexose stage.
- ✓ يستهلك استحداث الغلوكوز طاقة بينما يحرر تحلل الغلوكوز طاقة.
- ✓ يشترك سبيل استحداث الغلوكوز مع سبيل تحلل الغلوكوز بسبع تفاعلات أنزيمية عكوسة.
- ✓ ينفرد سبيل استحداث الغلوكوز بأربع تفاعلات انزيمية، تتمثل بالتفاعلات التي تم استبدالها بالمراحل غير القابلة للعكس في سبيل تحلل الغلوكوز.



III. التفاعلات الأنزيمية التي ينفرد بها سبيل استحداث الغلوكوز عن سبيل تحلل الغلوكوز:

لدى معظم حقيقيات النوى Eukaryotes بما فيها الإنسان, يتم استبدال مرحلة تحول الفوسفوإينول البيروفات إلى البيروفات في عملية تحلل الغلوكوز بمرحلتين في اتجاه استحداث الغلوكوز:

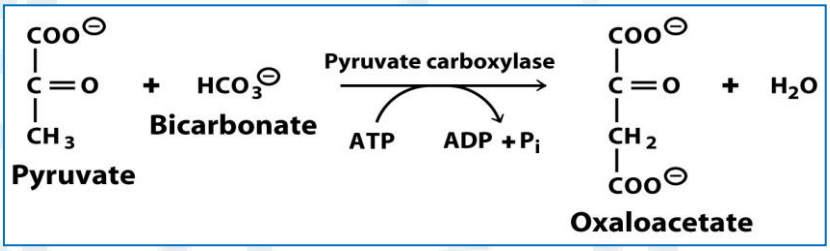
1. **البيروفات كاربوكسيلاز Pyruvate carboxylase** (إضافة كربوكسيل).
2. **فوسفوإينول بيروفات كاربوكسي كيناز Phosphoenol pyruvate carboxykinase** (نزع كربوكسيل).

يتم استبدل أنزيم المرحلة الثالثة PFK1 في سبيل تحلل السكر بأنزيم **الفركتوز 1,6 ثنائي الفوسفاتاز Fructose 1,6-*bis*phosphatase** في اتجاه استحداث السكر، كما يتم استبدل أنزيم الهكسوكيناز في سبيل تحلل السكر بأنزيم **الغلوكوز 6-فوسفاتاز Glucose 6-phosphatase** في سبيل استحداث السكر.

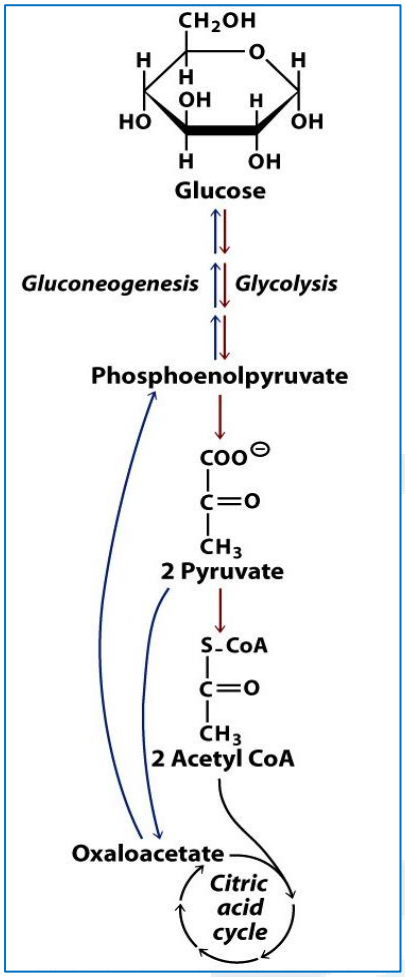
- **فيما يلي الأنزيمات الأربعة المتفردة بسبيل استحداث السكر:**

1. **أنزيم البيروفات كربوكسيلاز Pyruvate carboxylase:**

في هذه المرحلة يتم تحويل البيروفات إلى أوكسالوأسيتات من خلال إضافة زمرة كربوكسيل (يتم أخذها من البيكربونات) مترافقاً مع استهلاك جزيئة ATP لكل جزيئة بيروفات يتم تحويلها.



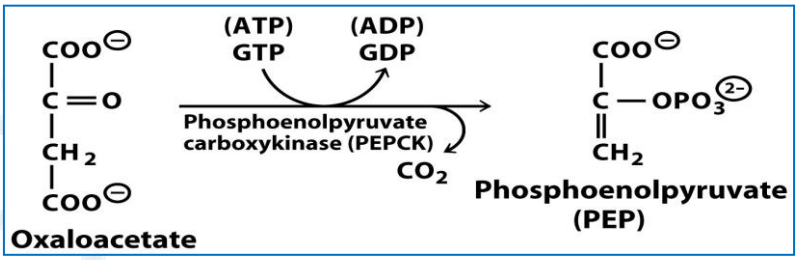
يعتبر هذا التفاعل غير عكوس استقلابياً حيث أنه قابل للتنظيم بشكل تفارغي بواسطة الأسيتيل-كوأ Acetyl-CoA. إن تراكم الأسيتيل-كوأ يدل على أنه لايُستقلب بشكل فعال ضمن حلقة كريبس, وبالتالي **سيقوم الأسيتيل-كوأ بتحفير البيروفات كربوكسيلاز** لكي يتم تحويل البيروفات إلى أوكسالوأسيتات بدلاً من تحوله إلى أسيتيل-كوأ.



يستخدم الأوكسالوأسيتات المتشكل إما كطليعة لمتابعة استحداث الغلوكوز, أو يدخل في حلقة كريبس ليستخدم في استحداث الحموض الأمينية واللبيدات.

2. أنزيم الفوسفواينول البيروفات كربوكسي كيناز Phosphoenol pyruvate carboxykinase (PEPCK):

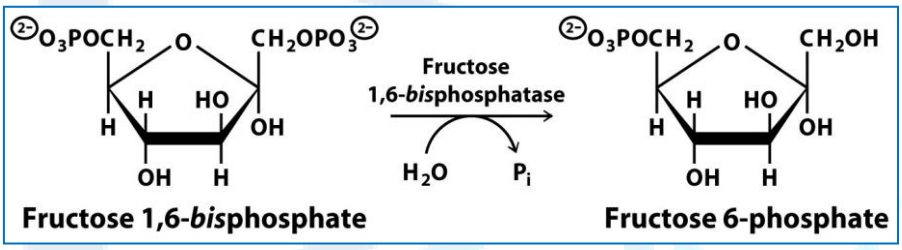
يقوم هذا الأنزيم (PEPCK) بتحويل الأوكسالوأسيتات إلى فوسفو إينول بيروفات من خلال نزع CO2 وإضافة مجموعة فوسفات مأخوذة من جزيئة ATP لدى البكتريا والاوالي والفطور والنباتات, أو من جزيئة GTP لدى الحيوانات.



لايوجد تعديل تفارغي لأنزيم PEPCK, وإنما يوجد **تعديل لمستويات النسخ المورثي** لمورثة هذا الأنزيم تحت تأثير هرموني الأنسولين والغلوكاغون من أجل التحكم بمعدل عملية استحداث الغلوكوز.

3. أنزيم الفركتوز 1,6 ثنائي الفوسفاتاز Fructose 1,6-*bis*phosphatase:

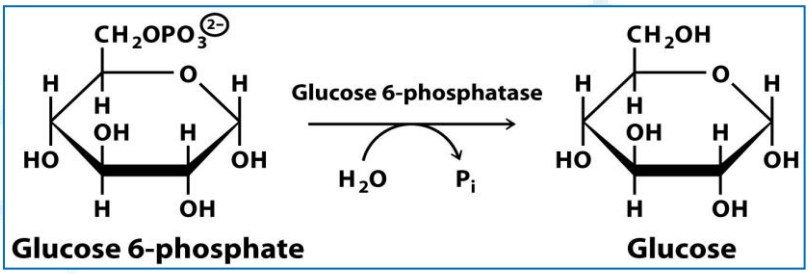
يتم في هذه المرحلة تحويل الفركتوز 1,6 ثنائي الفوسفات إلى الفركتوز 6-فوسفات (أي التفاعل العكسي للمرحلة الثالثة PFK-1 في سبيل تحلل الغلوكوز).



بشكل معاكس لل PFK-1, يتم **تثبيط أنزيم الفركتوز 1,6 ثنائي الفوسفاتاز بواسطة AMP والفركتوز 2,6 ثنائي الفوسفات Fructose 2,6-*bis*phosphatase.**

4. أنزيم الغلوكوز 6-فوسفاتاز Glucose 6-phosphatase:

يقوم هذا الأنزيم بإنجاز المرحلة الأخيرة من تفاعل استحداث الغلوكوز, حيث يقوم بتحويل الغلوكوز 6-فوسفات إلى غلوكوز من خلال إزالة فوسفات (التفاعل العكسي للهكسوكيناز).



كما ذكرنا سابقاً, إن الغلوكوز الحر يستطيع عبور غشاء الخلية في حين أن الغلوكوز 6-فوسفات لايستطيع. بالتالي لابد من تواجد أنزيم الغلوكوز 6-فوسفاتاز في الأنسجة التي تصطنع الغلوكوز بهدف تصديره إلى

الأنسجة الأخرى، إذ لابد أن يتحول الغلوكوز 6-فوسفات إلى غلوكوز حر لكي يستطيع مغادرة الخلية.

بالمقابل، لاتحتاج الأنسجة التي تصطنع الغلوكوز لاحتياجاتها الذاتية لوجود أنزيم الغلوكوز 6-فوسفاتاز.

بناءاً على ذلك, يتواجد أنزيم الغلوكوز 6-فوسفاتاز فقط في خلايا **الكبد والكلى والامعاء الدقيقة**, حيث أن هذه الانسجة هي الوحيدة القادرة على استحداث الغلوكوز الحر المعدّ للتصدير إلى أنسجه أخرى.

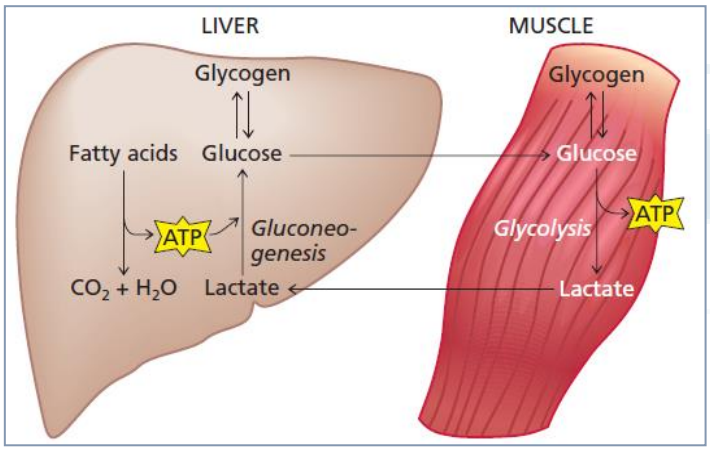
IV. الطلائع التي يستخدمها الجسم لاستحداث الغلوكوز Precursors for Gluconeogenesis:

يوجد طلائع مختلفة للغلوكوز بحسب نوع الكائنات الحية التي تستحدث السكر. **تعتبر البيروفات, اللاكتات, معظم الحموض الأمينية (وخاصةً الألانين) والغليسرول** الناتج عن حلمهة الشحوم الثلاثية أهم الطلائع التي تستخدم لاستحداث الغلوكوز لدى الثديات.

لايعتبر الأسيتل-كوأ طليعة لاستحداث الغلوكوز لدى الثديات نظراً لغياب الانزيمات القادرة على تحويله إلى أوكسالوأسيتات والتي تتواجد فقط لدى البكتريا, الأوالي, الفطور, النباتات وبعض الحيوانات ضمن مايسمى **بحلقة حمض الغليوكسيليك (الغليوكسيلات) Glyoxylate cycle**.

A. اللاكتات Lactate:

كما ذكرنا سابقاً, تتشكل اللاكتات أثناء عملية الاستقلاب اللاهوائي للغلوكوز Anaerobic glycolysis في بعض الانسجة كالعضلات التي تقوم بجهد عضلي شديد وكريات الدم الحمراء. تنتقل اللاكتات المتشكلة من هذه المصادر ومصادر أخرى إلى الكبد حيث يتم إعادة تحويلها إلى بيروفات تحت تأثير أنزيم اللاكتات



Cori cycle

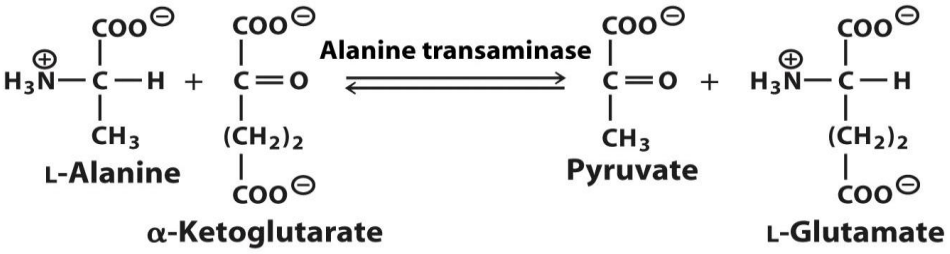
ديهيدروجيناز LDH, لتتابع بعدها مراحل عملية استحداث الغلوكوز التي ذكرناها سابقاً. يخرج الغلوكوز الذي يتم استحداثه في الكبد إلى مجرى الدم, ويذهب إلى بعض الانسجة الاخرى ليتم تزويدها بالطاقة ومن بينها العضلات وكريات الدم الحمراء أيضاً. تدعى هذه الحلقة **بحلقة كوري Cori cycle, وتعتبر المصدر الأهم لاستحداث الغلوكوز في الجسم.**

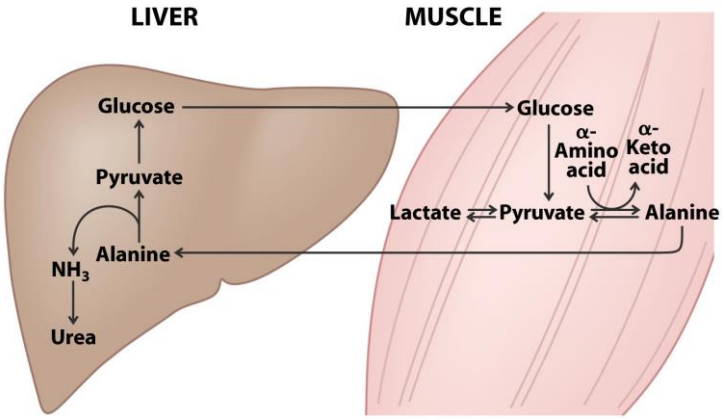
B. الحموض الأمينية Amino acids:

تستطيع معظم الحموض الأمينية توليد السكر وتدعى بالحموض الامينية المولدة للسكر Glucogenic, حيث تتحول هذه الحموض أثناء استقلابها إلى البيروفات أو أحد المركبات الوسطية لحلقة كريبس. يجب أن تنتقل البيروفات او المركبات الوسطية لحلقة كريبس إلى الكبد لكي يتم استخدامها في استحداث الغلوكوز.

يتم نقل البيروفات إلى الكبد بأحد طريقتين:

1. **حلقة كوري Cori cycle**: حيث يتم تحويل البيروفات إلى لاكتات في العضلات, ثم يعاد تحويلها إلى بيروفات بعد انتقالها إلى الكبد, كما ذكرنا سابقاً.
2. **حلقة الألانين-بيروفات Alanine pyruvate cycle**: يستطيع البيروفات أن يستقبل مجموعة أمينية (من الغلوتامات مثلاً) متحولاً إلى الألانين بعملية نقل أمين Transamination. ينتقل الألانين إلى الكبد, حيث يتحول مجدداً إلى بيروفات بعملية نقل أمين معاكسة, ويدخل بعدها في عملية استحداث الغلوكوز. تدعى هذه الحلقة بحلقة الألانين-بيروفات **Alanine-pyruvate cycle.**

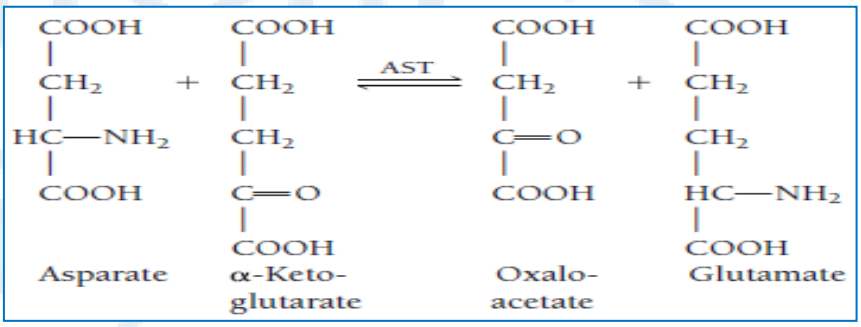




Alanine pyruvate cycle

تستخدم الحموض الامينية كمصدر مهم لاستحداث الغلوكوز في حالات الصيام المطولة Fasting state, عندما ينفذ مخزون الغليكوجين من الجسم.

بالإضافة إلى الألانين, يعتبر الأسبرتات أيضاً مصدر مهم لاستحداث الغلوكوز. يتم ذلك من خلال تحوله بشكل أساسي إلى الأوكسالوأسيتات بعملية نقل أمين، ليتابع بعدها اعتباراً من المرحلة الثانية في سبيل استحداث السكر.



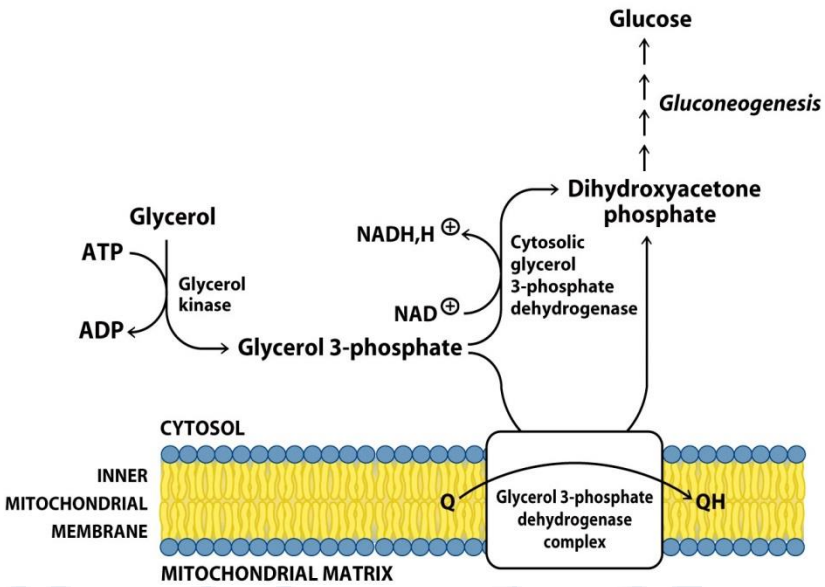
C. الغليسرول Glycerol:

ينتج عن حلمهة الشحوم االثلاثية Triacylglycerol الغليسرول بالإضافة إلى الأسيتيل-كوأ.

لايستطيع الأسيتل-كوأ المساهمة في استحداث الغلوكوز إلا لدى الكائنات التي تستطيع القيام بحلقة حمض الغليوكسيليك.

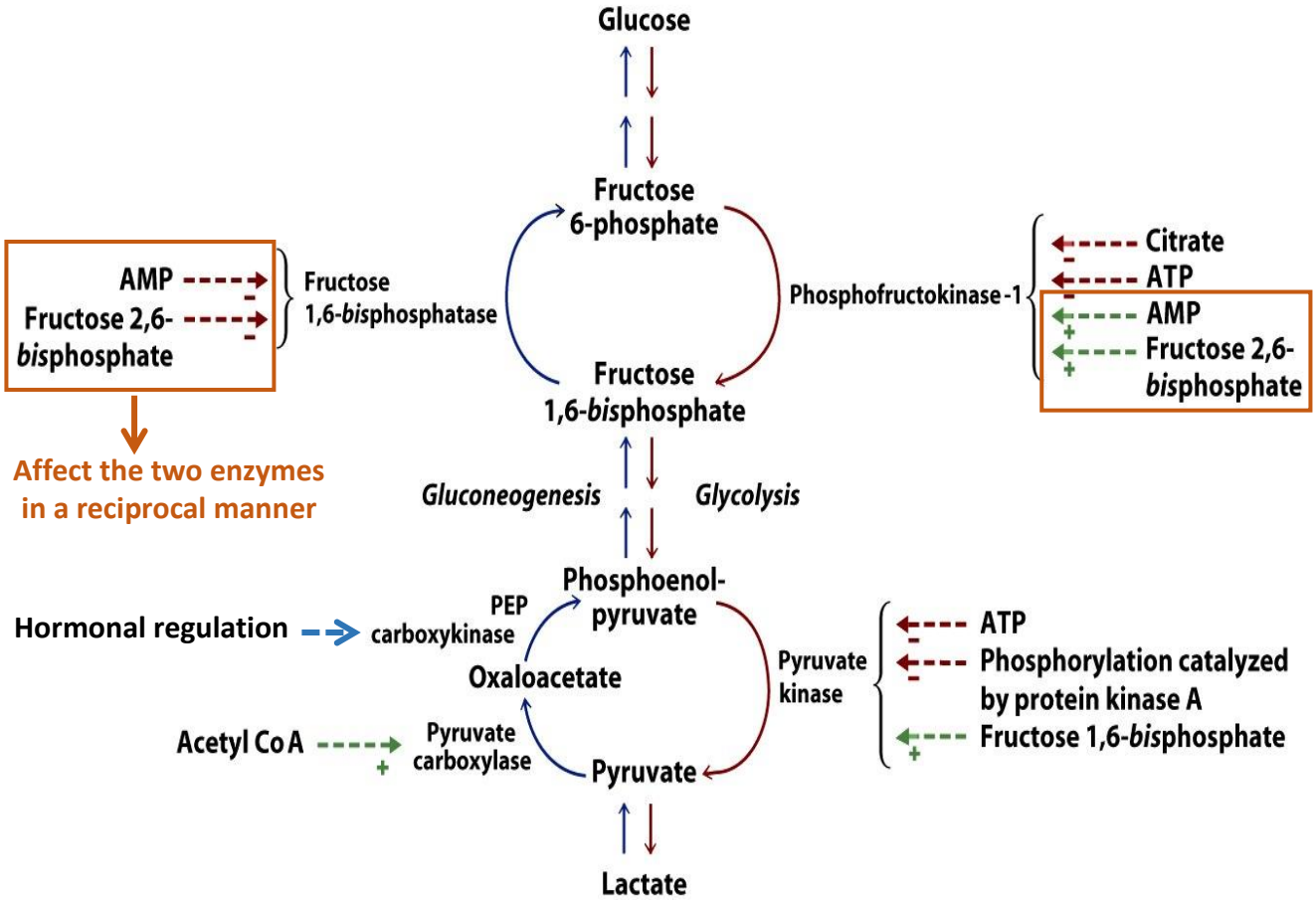
لدى الثديات, نظراً لكونها لاتستطيع القيام بحلقة الغليوكسيلات فإنها لاتستطيع استحداث الغلوكوز انطلاقاً من الأسيتيل-كوأ, وإنما فقط من الغليسرول.

تبدأ عملية تحول الغليسرول إلى غلوكوز من خلال تحوله أولاً إلى **غليسرول 3-فوسفات -Glycerol 3 phosphate** بواسطة أنزيم **الغليسرول كيناز Glycerol kinase**. ومن ثم يدخل الغليسرول 3-فوسفات في عملية استحداث الغلوكوز من خلال أكسدته إلى **ثنائي هيدروكسي الأسيتون- فوسفات Dihydroxyacetone-phosphate** بواسطة أنزيم **الغليسرول 3-فوسفات ديهيدروجيناز**.



٧. تنظيم عملية استحداث الغلوكوز Regulation of Gluconeogenesis:

يتم تنظيم سبيل استحداث الغلوكوز **بشكل سريع**, عبر تعديل فعالية كل من أنزيمي البيروفات كربوكسيلاز والفركتوز 1,6 ثنائي الفوسفاتاز من خلال **معدلات تفارغية Allosteric effectors** : **يتنشط البيروفات كربوكسيلاز** بواسطة **الأسيتيل-كوأ**, بينما **يتثبط الفركتوز 1,6 ثنائي الفوسفاتاز** من قبل **AMP أو الفركتوز 2,6 ثنائي الفوسفات**.

يمكن تعديل سبيل استحداث الغلوكوز **بشكل بطيء** من خلال تعديل **مستويات التعبير عن أنزيم فوسفوإينول البيروفات كربوكسي كيناز (PEPCK)** تحت تأثير الهرمونات.

إن عملية تحلل الغلوكوز واستحداثه هما **عمليتان استقلابيتان متعاكستان** تتشاركان بمجموعة من المراحل العكوسة وتنفرد كل منهما بعدد من المراحل غير العكوسة والتي تكون قابلة للتنظيم. على سبيل المثال, يتم إنجاز المرحلة 3 من عملية تحلل الغلوكوز بواسطة أنزيم الفوسفوفركتوكيناز-1 (PFK-1), بينما يتم إنجاز نفس التفاعل بالسبيل العكسي, أي سبيل استحداث الغلوكوز, بواسطة أنزيم الفركتوز 1,6-ثنائي الفوسفاتاز Fructose 1,6-bisphosphatase. يتم **تعديل فعالية هذين الأنزيمين بشكل متبادل بواسطة كل من AMP و Fructose 2.6 *bis*phosphate بحيث يكون أحدهما فعال والآخر مثبط في لحظة ما.** يسمح تعديل فعاليتهما بالتحكم بمعدل سرعة التفاعل من جهة, و بتحديد اتجاه تدفق التفاعل نحو تحلل الغلوكوز أو نحو استحداث الغلوكوز من جهة أخرى.